

Stanisław Pużyński

Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT, SSRI)

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny wykazują dużą aktywność biologiczną w interakcjach z innymi lekami. Większość interakcji zachodzi za poziomie farmakokinetycznym przy udziale izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 3A4, 2C9, 2D6) i dotyczy wszystkich grup leków psychotropowych: leków przeciwdepresyjnych (TLPD i innych), neuroleptyków typowych i atypowych, leków anksjolitycznych (benzodiazepinowych i innych), leków przeciwdrgawkowych, węglanu litu oraz licznych leków stosowanych w innych działach medycyny, w tym leków beta-adrenolitycznych, blokujących kanał wapniowy, antyarytmicznych, przeciwzakrzepowych, leków przeciwbólowych (opiatowych) i wielu innych. Część interakcji dotyczy wysokiego powinowactwa niektórych SI-5HT do białek krwi (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) i wiąże się z wysokim poziomem we krwi frakcji wolnej jednego ze składników stosowanej mieszanki, niektóre zachodzą na poziomie farmakodynamicznym. Zakres interakcji z innymi lekami, w które wchodzi poszczególni przedstawiciele grupy SI-5HT wykazuje różnice. Interakcje te mogą być niekiedy przydatne w terapii zaburzeń psychicznych (w celu poszerzenia profilu działania psychotropowego, w pomocy chorym lekoopornym) częściej jednak są przyczyną objawów niepożądanych i powikłań (niekiedy niebezpiecznych) i osłabienia, a nawet zniesienia, efektu terapeutycznego leków wchodzących w skład stosowanej mieszanki. Należy przy tym uwzględnić, że w odniesieniu do licznych leków wiedza o interakcjach z SI-5HT jest niepełna, zakres wiadomości dotyczących interakcji citalopramu obejmuje jedynie fragmenty zagadnień omówionych w pracy. Badania epidemiologiczne wskazują, że częstość współwystępowania zaburzeń depresyjnych oraz różnych chorób somatycznych jest wysoka i często wiąże się z potrzebą jednoczesnego stosowania kilku leków (w tym jednego z leków przeciwdepresyjnych). Znajomość interakcji leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza SI-5HT (które uchodzą za leki bezpieczne u osób chorych somatycznie) jest nieodzownym warunkiem sukcesu terapeutycznego i bezpieczeństwa leczenia.

1. Farmakologia i farmakokinetyka

SI-5HT są niejednorodną grupą leków pod względem budowy chemicznej i cech działania psychotropowego, w tym profilu wpływu terapeutycznego w stanach depresyjnych. Różnice dotyczą również cech farmakokinetycznych, które determinują potencjalne interakcje z innymi lekami i substancjami. Podstawowe parametry farmakokinetyki SI-5HT zestawiono w tabelach 1 i 2. Wynika z nich, że SI-5HT są metabolizowane przy udziale kilku izoenzymów cytochromu P450. W inaktywacji fluwoksaminy i paroksetyny uczestniczy głównie CYP 2D6,

Tabela 1. Dawkowanie i wybrane cechy farmakokinetyczne selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (częściowo za: Goodnick i Goldstein, 1998 oraz Greenblatt i wsp., 1998)

Dawkowanie: okno terapeutyczne dawka max.	Citalopram 20 mg 60 mg	Fluoksetyna 20 mg 80 mg	Fluoksamina 100–300 mg 300 mg	Paroksetyna 20–50 mg 50 mg	Sertralina 50–200 mg 200 mg
Okres biologicznego półtrwania	ok. 33 h (wydłużony w wieku podeszłym)	Fluoksetyna 5 dni Norfluoksetyna 15 dni (wydłużony w wieku podeszłym)	ok. 16 h	ok. 21 h (wydłużony w wieku podeszłym)	ok. 26 h
Metabolity aktywne biologicznie	Desmetylocitalopram (+)	Norfluoksetyna (++++)	–	–	Desmetylo-sertralina (+)
Okres do osiągnięcia „steady-state”	7–14 dni	6–8 tygodni przy dawce 20 mg	7 dni	7 dni	7 dni
Proporcjonalna (liniowa) zależność dawki i poziomu we krwi	tak	nie	nie	nie	tak
Różnice w farmakokinetyce w wieku średnim i podeszłym	tak	tak	nie	nie	nie
Wiązanie z białkami	50%	95%	77%	95%	97%

Tabela 2. Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny i izoenzymy cytochromu P450

SI-5HT (metabolit)	Izoenzymy uczestniczące w biotransformacji leku	Wpływ inhibicyjny na izoenzymy P450				
		1A2	2C9/10	2C19	2D6	3A3/4
Citalopram (Desmetylocit.)	2C19, 3A3/4,(2D6)	+	–	–	–	–
Fluoksetyna (Norfluokset.)	2C9, (3A3/4, 2D6)	+	++	++	+++	++
Fluwoksamina	1A2, 2D6	+++	++	+++	+	++
Paroksetyna	2D6	+	+	+	+++	+
Sertralina (Desmetylsertr.)	2C9, 3A	+	+	++	+	+

Opracowano na podstawie publikacji: Preskorn (1996, 1998), Lane i wsp. (1995), Greenblat i wsp. (1998).

w metabolizowaniu fluoksetyny i sertraliny podstawowe znaczenie przypada CYP 2C9, a ponadto CYP 3A przy citalopramie i sertralinie.

Okres biologicznego półtrwania citalopramu, fluwoksaminy, paroksetyny oraz sertraliny wynosi około 24 h, co oznacza, że już po krótkiej przerwie (kilka dni) można stosować leki, które mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z wymienionymi SI-5HT. Sytuacja w przypadku fluoksetyny jest odmienna, okres biologicznego półtrwania tego leku (wraz z aktywnym metabolitem – norfluoksetyną) jest długi i sięga 250 h (u niektórych osób może być dłuższy), co nakazuje zachowanie odpowiedniej przerwy (2–3 tygodnie), gdy zachodzi potrzeba zastosowania leków, które wchodzą w interakcje z fluoksetyną (IMAO, leki o działaniu serotoninergicznym). Powinowactwo poszczególnych SI-5HT do białek osocza wykazuje również różnice, związane z białkami osocza fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny jest duże (=95%), citalopramu i fluwoksaminy zaś nie przekracza 78%. Cecha ta również ma istotne znaczenie przy ocenie interakcji z lekami wykazującymi wysokie powinowactwo do białek.

SI-5HT nie tylko są metabolizowane przy udziale izoenzymów CYP P450, ale są również ich inhibitorami (por. tabela 2). Uwzględnienie tej cechy ma nader istotne znaczenie przy ocenie ryzyka potencjalnych interakcji z innymi lekami.

2. Interakcje SI-5HT

SI-5HT mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami stosowanymi w medycynie oraz innymi substancjami, przy udziale większości mechanizmów, które warunkują interakcje leków w ogóle, mianowicie na poziomie: wchłaniania z przewodu pokarmowego, wiązania z białkami, metabolizmu, eliminacji, a również na poziomie farmakodynamicznym. Największa liczba interakcji

Tabela 3. Mechanizmy i następstwa interakcji selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny z innymi lekami

● SI-5HT są metabolizowane przez jeden lub kilka izoenzymów cytochromu P450 (2D6, 2C9, 3A4, 1A2) ● Są inhibitorami jednego lub kilku izoenzymów cytochromu P450 ● Inne leki stosowane łącznie z SI-5HT mogą być inhibitorami lub aktywatorami izoenzymów cytochromu P450.
Następstwa kliniczne: ● Wzmaganie lub osłabianie efektów składników kuracji złożonej ● Objawy niepożądane ● Zatrucia każdym ze składników kuracji

dotyczy metabolizmu SI-5HT i leków, które są również inaktywowane przez izoenzymy grupy CYP P450 (por. tabela 3 i 4) (interakcje farmakokinetyczne).

Informacje dotyczące interakcji SI-5HT są wciąż niepełne, publikacje na ten temat zawierają sporo niejasności i sprzeczności, na co zwracają uwagę autorzy opracowań analitycznych i przeglądowych (por. Brossen, 1998, DuPont, 1997, Ereshefsky i wsp., 1995, Greenblat i wsp., 1998, Jefferson, 1998, Leonard, 1995, Nemeroff i wsp., 1996, Preskorn, 1996, 1997, Richelson, 1998, Shen, 1997, von Moltke i wsp., 1995).

Sytuacja ta wynika z faktu, że część danych jest rezultatem badań klinicznych, pokażna część przytaczanych w piśmiennictwie opinii i wniosków wynika z rozważań teoretycznych lub badań przeprowadzonych *in vitro* (tzw. potencjalne interakcje), które nie zawsze znajdują potwierdzenie w praktyce klinicznej. W tabelach 12–14 (załącznik) zestawiono wykaz leków i innych substancji, zarówno tych w odniesieniu do których interakcje z SI-5HT zostały wykazane, jak również są prawdopodobne, lecz w pełni nie udowodnione i których następstwa kliniczne nie są wykazane.

Ocenę znaczenia klinicznego niektórych interakcji SI-5HT z innymi lekami utrudnia fakt, że aktywność izoenzymów cytochromu P450 wykazuje duże zróżnicowanie osobnicze. W populacji ogólnej można wyodrębnić trzy grupy osób, mianowicie tych, u których aktywność izoenzymów jest duża (ok. 7% populacji), osoby z aktywnością przeciętną oraz osoby z niską aktywnością (ok. 6–10%) (Bertilsson i wsp., 1997, Kraus i wsp., 1996/97, Rudorfer, 1993, Spigset i wsp., 1997). Interakcje SI-5HT z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450 pociągają za sobą różne następstwa w zakresie efektów terapii, jak też tolerancji i objawów niepożądanych w wymienionych

Tabela 4. Leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 (za Preskornem, 1996)

CYP 1A2	
● Leki przeciwdepresyjne ● Neuroleptyki ● Leki beta-adrenolityczne ● Inne	amitryptylina, imipramina, klomipramina klozapina propranolol kofeina, paracetamol, teofilina, R-warfaryna
CYP 2C9/10	
● Różne	fenytoina, S-warfaryna, tolbutamid
CYP 2C19	
● Leki przeciwdepresyjne ● Barbiturany ● Benzodiazepiny ● Leki beta-adrenolityczne	citalopram, klomipramina, imipramina heksobarbital, mefobarbital, S-mefenytolina diazepam propranolol
CYP 2D6	
● Leki antyarytmiczne ● Neuroleptyki ● Leki beta-adrenolityczne ● TLPD ● SI-5HT ● Leki p/depresyjne inne ● Leki opiatowe ● Inne	enkainid, flekainid, meksyletyna, propafenon haloperidol, perfenazyna, risperidon, tiorydazyna alprenolol, bufarolol, metoprolol, propranolol, timolol amitryptylina, dezypramina, imipramina, klomipramina, desmetyloklomipramina, nortryptykina, trimeprymina fluoksetyna, N-desmetylocitalopram, paroksetyna wenlafaksyna, mCPP metabolity nefazodonu i trazodonu kodeina, dekstramorfan, etylmorfina debryzochina, 4-hydroksyamfetamina, perheksylina, fenformina, sparteina
CYP 3A3/4	
● Leki przeciwbólowe ● Leki antyarytmiczne ● Leki przeciwdrgawkowe ● Leki przeciwdepresyjne ● Antyestrogeny ● Leki przeciwhistaminowe ● Neuroleptyki ● Benzodiazepiny ● Leki blokujące kanał wapniowy ● Leki immunosupresyjne ● Analgetyki miejscowe ● Antybiotyki makrolidowe ● Steroidy ● Inne	acetaminofen, alfentanil, kodeina, dekstramorfan amiodaron, disopyramid, lidokaina, propafenon, chinidyna karbamazepina, etosuksymid amitryptylina, imipramina, klomipramina, nefazodon, sertralina, 0-desmetylowenlafaksyna docetaksel, paklitaksel, tamoksyfen astemizol, loratydyna, terfenadyna klozapina alprazolam, diazepam, klonazepam, midazolam, triazolam diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, niludypina, minodipina, nisoldypina, nitrendypina, werapamil cyklosporyna, takrolimus (FK 506 – makrolid) kokaina, lidokaina klarytromycyna, erytromycyna, triacetyloleandomycyna androstendion, kortyzol, deksametazon, estradiol, progesteron, testosteron benzfetamina, cisapryd, dapson, lowastatyna, omeprazol

grupach populacji. Okoliczności te są m.in. przyczyną różnorodnych interpretacji omawianych tu problemów. Jedni autorzy są skłonni bagatelizować sprawę interakcji i wymieniają kilka, ich zdaniem, „istotnych klinicznie”, inni skrupulatnie analizują publikowane opisy kliniczne, udostępniają je czytelnikom.

Tabela 5. Rozpowszechnienie depresji w populacji osób chorych somatycznie

Rodzaj chorób somatycznych	Rozpowszechnienie depresji
Choroby nerek	do 20%
Choroba Parkinsona	do 50%
Choroby tarczycy	20–30%
Choroby wątroby	do 15%
Cukrzyca	do 10%
Nowotwory	20–40%
Padaczka	20–30%
Udar mózgu	25–35%
Zawał m. sercowego	15–25%
Zespoły bólowe	do 50%

Źródła: Preskorn (1996), Pużyński (1988), Series (1992)

kom, zwracają uwagę na potencjalne ryzyko. Autorzy podręczników problem ten traktują nieco zdawkowo, prawdopodobnie ze względu na wymóg złożoności tego rodzaju opracowań (por. Kaplan i Sadock, 1998, Tollefson, 1995).

Na rangę problemu interakcji SI-5HT z innymi lekami wskazuje duża częstość zaburzeń depresyjnych wśród osób chorych somatycznie, a więc wymagających stosowania również leków przeciwdepresyjnych, w tym SI-5HT (por. tabela 5) oraz wykonane przed 3 lata badania Gregor i wsp. (1997) w jednym ze stanów USA. Autorzy stwierdzili, że w okresie 1 miesiąca wśród 544.309 osób leczonych SI-5HT – aż 25,53% przyjmowało co najmniej jeden inny lek, w tym 8,9% – benzodiazepiny, 6,5% – leki blokujące kanał wapniowy, 4,8% – TLPD, 2,8% – leki beta-adrenolityczne, 1,9% – neuroleptyki, 0,1% – leki antyarytmiczne, a więc leki, w których metabolizmie uczestniczą CYP 2D6 lub 3A4, a których aktywność jest hamowana przez SI-5HT (w badaniach uwzględniono osoby przyjmujące fluoksetynę, paroksetynę oraz sertralinę).

Interakcje SI-5HT, podobnie jak innych leków, mogą być przyczyną mniejszej efektywności terapii, pojawiania się nasilonych objawów niepożądanych, niekiedy groźnych powikłań, mogą też być wykorzystywane do poprawienia wyników leczenia chorych mało wrażliwych na monoterapię.

Stosowanie SI-5HT z innymi lekami wymaga dobrej znajomości ich interakcji. Dużą pomocą byłoby monitorowanie poziomu leków we krwi oraz identyfikacja osób szybko i wolno metabolizujących dany lek. Gdy taka możliwość nie wchodzi w grę, dawkowanie leków powinno być bardzo ostrożne, niezbędna jest wnikliwa i często przeprowadzana ocena stanu klinicznego (Rosenbaum, 1995). Należy też uwzględnić wiek osób leczonych – farmakokinetyka, a również farmakodynamika wielu leków różni się u dzieci oraz w wieku podeszłym, w porównaniu z pozostałymi okresami życia (wiek dojrzały) (por.: De Vane i wsp., 1997, Hussar, brak roku publikacji). Coraz więcej danych wskazuje, że w terapii lekami, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

nie może być pomijany wpływ diety (Jefferson, 1998). Pokarmy zawierające kapustę, brukselkę, brokuły mogą indukować aktywność CYP 1A2 i przyspieszać metabolizm leków unieczynnianych przez ten enzym, sok grapefruitowy będąc aktywnym inhibitorem CYP 1A2, 2A6 i 3A4 może hamować metabolizm licznych leków, w tym psychotropowych, z SI-5HT włącznie.

W dalszej części tego opracowania omówimy interakcje (zidentyfikowane i potencjalne) SI-5HT z poszczególnymi grupami leków. W części końcowej – powrócimy do tych kuracji skojarzonych, które są lub mogą być przydatne w terapii zaburzeń depresyjnych.

3. Interakcje SI-5HT z wybranymi grupami leków

Zamieszczone w tabelach 12–14 (załącznik 1) dane dotyczące substratów, inhibitorów oraz aktywatorów izoenzymów cytochromu P450, zestawione przez Bazire (1999) mają duże znaczenie poznawcze, nie pozwalają jednak ocenić prawdopodobieństwa istotnych klinicznie interakcji. Część tych danych wynika z przesłanek teoretycznych lub badań wykonanych *in vitro*. Dopiero badania przeprowadzone u ludzi, w tym badania kliniczne, niekiedy obserwacje lekarzy praktyków i opisy kazuistyczne pozwalają na udzielenie odpowiedzi

Tabela 6. Interakcje SI-5HT: fluoksetyna

Udowodnione	Potencjalne
Alprazolam	Buspiron
Benzatropina	Flekainid
Bupropion	Leki p/bólowe, opiatowe
Cyproheptadyna	Lewodopa
Diazepam	Moklobemid
Digoksyna	Nifedypina
Fenytoina	Psychostimulantia
Haloperidol	Selegilina
Heksobarbital	Sumatryptan
IMAO	Tetrahydrokanabinole
Karbamazepina	Tryptofan
Klozapina	Wenlafaksyna
Kwas walproinowy	Węglan litu
Maprotylina	
Metoprolol	
Nauroleptyki fenotiazynowe	
Pindolol	
Propranolol	
SI-5HT	
Teofilina	
TLPD	
Tryptofan	
Węglan litu	

Tabela 7. Interakcje SI-5HT: fluwoksamina

Udowodnione	Potencjalne
Alprazolam	Astemizol
Diazepam	Bupropion
Fenytoina	Buspiron
Haloperidol	Cisapryd
IMAO	Ketokonazol
Karbamazepina	Leki p/bólowe, opiatowe
Klozapina	Moklobemid
Metoprolol	Selegilina
Pindolol	Sumatryptan
Propranolol	Terfenadyna
SI-5HT	Tryptofan
Teofilina	Węglan litu
TLPD III-rzędowe	
Warfaryna	

Tabela 8. Interakcje SI-5HT: paroksetyna

Udowodnione	Potencjalne
Benzatropina	Bupropion
Cymetydyna	Buspiron
Fenytoina	Digoksyna
Haloperidol	Fenobarbital
IMAO	Leki p/bólowe, opiatowe
Pindolol	Leki o dużym powinowactwie do białek
SI-5HT	Moklobemid
Teofilina	Selegilina
TLPD II i III-rzędowe	Sumatryptan
Tryptofan	Tryptofan
Warfaryna	

Tabela 9. Interakcje SI-5HT: sertralina

Udowodnione	Potencjalne
Antypiryna	Astemizol
Flekainid	Bupropion
IMAO	Buspiron
Leki antyarytmiczne typu 1C	Cisapryd
Propafenon	Leki p/bólowe, opiatowe
SI-5HT	Moklobemid
Talbutamid	Selegilina
TLPD II, III-rzędowe	Sumatryptan
	Terfenadyna
	Tryptofan

na pytanie czy łączenie określonych leków, w tym SI-5HT, jest użyteczne i przydatne w terapii, czy też szkodliwe lub niebezpieczne. W tabelach 6–9 zestawiono leki, których łączne stosowanie z poszczególnymi SI-5HT może pociągać za sobą interakcje o znaczeniu klinicznym (niezależnie czy są one użyteczne, czy też szkodliwe). Tabela 10 zawiera bliższe dane na temat tych interakcji oraz informacje dotyczące bibliografii. Wykazy te są niepełne i w miarę napływu nowych danych będą wymagały zmian, głównie uzupełnienia. Dotyczy to zwłaszcza citalopramu, na temat którego zakres dostępnych informacji jest niewystarczający.

4. Przydatność interakcji SI-5HT z innymi lekami w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresji

Leki przeciwdepresyjne, niezależnie od ich budowy chemicznej i postulowanych mechanizmów działania przynoszą efekt terapeutyczny u 50–75% chorych, przy czym wyniki leczenia są gorsze u osób już wielokrotnie leczonych, z licznymi nawrotami, a również w wieku podeszłym. U chorych nie reagujących w sposób zadowalający na monoterapię, podejmowane są próby wzmacniania efektu przeciwdepresyjnego za pomocą innych leków, które są dołączane do podstawowej kuracji (technika „augmentation”, ang.). W odniesieniu do leków trójpierścieniowych, najszersze zastosowanie znajduje dołączenie do leku, który nie przyniósł istotnej poprawy stanu klinicznego – węglanu litu. Do metod mniej pewnych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa należy leczenie skojarzone, obejmujące TLPD i hormony tarczycy, TLPD i pindolol, TLPD i neuroleptyk, TLPD oraz lek o działaniu psychostymulującym i szereg innych. Od czasu wprowadzenia SI-5HT do leczenia próby wzmacniania efektu terapeutycznego dotyczą również tej grupy leków (por. praca przeglądowa Blier i Bergeron, 1998).

Drugim celem leczenia skojarzonego, w którym również należy uwzględnić interakcje (głównie farmakodynamiczne), są takie sytuacje kliniczne, w których profil działania psychotropowego leku przeciwdepresyjnego okazuje się niewystarczający w odniesieniu do obrazu klinicznego u danego pacjenta. Dotyczy to m.in. stanów depresyjnych z dużym lękiem, niepokojem (tzw. depresja agitowana), z uporczywą bezsennością, tzw. depresji psychotycznych. W terapii tego rodzaju zaburzeń są dołączane do TLPD, w zależności od stanu klinicznego, leki anksjolityczne lub neuroleptyki (por. Pużyński, 1996). W ostatnich latach podejmowane są próby wykorzystania takiego podejścia terapeutycznego również w odniesieniu do SI-5HT.

4.1. Leki anksjolityczne

Leki anksjolityczne są dość często łączone z niektórymi SI-5HT w celu uzyskania efektu przeciwlękowego u chorych z depresją, niekiedy w związku z utrzymującymi się zaburzeniami snu. Dotyczy to zwłaszcza fluoksetyny. Liczni psy-

chiatrzy rozpoczynając stosowanie fluoksetyny w warunkach ambulatoryjnych, od pierwszego dnia kuracji dołączają małe dawki jednego z anksjolityków, w celu zmniejszenia lęku i niepokoju lub zapobieżenia pojawianiu się tych objawów w toku kuracji. Łączenie benzodiazepin z fluoksetyną, a również z innymi SI-5HT uchodzi za bezpieczne, jednak liczba badań kontrolowanych dotyczących takiego postępowania terapeutycznego jest niewystarczająca. Badania z zakresu farmakokinetyki wskazują, że metabolizm niektórych leków benzodiazepinowych (m.in. alprazolamu i diazepamu) może ulegać zmianom (por. tabela 10), co nakazuje potrzebę korygowania dawek tego leku, gdy jest stosowany łącznie zwłaszcza z fluoksetyną lub fluwoksaminą.

Ostatnio pojawiły się publikacje dotyczące prób wzmaganie efektu przeciwdepresyjnego SI-5HT za pomocą leków benzodiazepinowych. Smith i wsp. (1998) stosując łącznie fluoksetynę (20–40 mg) i klonazepam (0,5–1,0 mg) u chorych z depresją (80 osób, podwójnie ślepa próba) obserwowali istotnie lepsze wyniki u osób leczonych kuracją skojarzoną, przy czym efekt przeciwdepresyjny pojawił się znacznie wcześniej. Nie obserwowano zwiększenia liczby i nasilenia objawów niepożądanych. Wyniki tych spostrzeżeń wymagają weryfikacji. Poważnym mankamentem pracy Smitha i wsp. jest brak badań farmakokinetyki stosowanych leków.

Weryfikacji wymagają również spostrzeżenia autorów, którzy obserwowali potencjalizację efektu przeciwdepresyjnego SI-5HT po dołączeniu buspironu (Bakish, 1991, Blier i wsp., 1997, Bouwer i Stein, 1997, Jacobsen, 1991, Joffe i Schuller, 1993, Philips, 1996), które sugerują, że taki sposób postępowania może przynosić efekt terapeutyczny u chorych lekoopornych i wiązać się z przyspieszeniem działania przeciwdepresyjnego. Obserwacje te weryfikowali ostatnio Landen i wsp. (cyt. za Sussman, 1998) w badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Wśród 117 chorych z depresją, u których zawiodła monoterapia z zastosowaniem SI-5HT, u blisko połowy uzyskano istotną poprawę kliniczną. Zachęcające (ale dotychczas nie zweryfikowane) wyniki uzyskano za pomocą buspironu i SI-5HT w fobii społecznej (van Ameringen i wsp. 1996) oraz w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (Markovitz i wsp. 1990). Bezpieczeństwo omówionego sposobu leczenia skojarzonego należy uznać za sprawę otwartą. W świetle obserwacji Landen i wsp. (cyt. za Sussman, 1998) łączenie buspironu i SI-5HT jest bezpieczne i dobrze tolerowane, jednak w piśmiennictwie można znaleźć opisy zespołu serotoninowego (Baetz i Malcolm, 1995, Spigset i Addielson, 1997).

4.2. TLPD i inne leki przeciwdepresyjne

Do metod, których celem jest poprawienie wyników stosowania SI-5HT lub TLPD, zwłaszcza u chorych lekoopornych, należy zaliczyć wciąż ponawiane próby łączenia leków o selektywnym działaniu serotoninergicznym z lekami wykazującymi wpływ na inne rodzaje neuroprzekaznictwa, zwłaszcza noradrenergicznego. Jak wynika z tabeli 11 potencjalizacja efektu terapeutycznego

Tabela 10. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny

Leki	Efekt farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny Prawdopodobny mechanizm interakcji	Efekt kliniczny	Źródło (piśmiennictwo)
1	2	3	4
Cyproheptadyna + Fluoksetyna	Antagonizm na poziomie farmakodynamicznym	Osiabienie („odwrócenie”) efektu przeciwdepresyjnego fluoksetyny, przeciwdziałanie anorgazmii spowodowanej przez fluoksetynę (opisy klinistyczne)	Cohen (1992), Feder (1991), Goldbloom i Kennedy (1991), Katz (1994), McCormick i wsp. (1990)
Digoksyna Digitalis + Fluoksetyna	Mechanizm farmakokinetyczny: konkurencja w wiązaniu z białkami osocza, zwiększenie frakcji niezwiązanej obu grup leków	Zwiększenie ryzyka objawów niepożądanych	US-PDJ-98
LEKI ANKSJOLITYCZNE			
Anksjolityki benzodiazepinowe + SI-5HT	Potencjalnie: interakcje farmakodynamiczne związane z hamowaniem CYP 3A4 (zwiększenie poziomu niektórych benzodiazepin we krwi)	Poszczególne preparaty wymagają dalszych badań kontrolowanych	Ciraulo i wsp. (1997), Preskorn (1996)
Alprazolam + Fluoksetyna, Fluwoksamina	Interakcje farmakokinetyczne, upośledzenie eliminacji alprazolamu	Potencjalizacja działania alprazolamu, potrzeba obniżenia dawki	Greenblatt i wsp. (1992) Fleshaker i Hulst (1994) Lasher i wsp. (1991)
Diazepam + Fluoksetyna, Fluwoksamina	Interakcja farmakokinetyczna: hamowanie aktywności CYP 2C, 2C19, 3A4, wzrost poziomu diazepam w krwi	Wzmocnienie działania anksjolityczno-sedatywnego diazepam, ↑ ryzyko objawów niepożądanych	Lemberger i wsp. (1988), Perucca i wsp. (1994)

c.d. tab. 10

1	2	3	4
INNE LEKI ANKSIOLITYCZNE			
Bupiron + SI-5HT	Wymaga badań	Potencjalizacja efektu przeciwdepresyjnego, wpływu terapeutycznego w fobii społecznej (?). Opisy kazuistyczne zespołu serotoninowego, drgawek, reakcji paradoksalnych, antagonizmu działania p/lękowego	Alessi i Bos (1991), Baetz i Malcolm (1995), Bakish (1991), Blier i wsp. (1997), Bodkin i Teicher (1989), Bouwer i Stein (1997), Grady i wsp. (1992, 1993), Jacobsen (1991, 1997), Jenike i wsp. (1991), Joffe i Schuller (1993), Landen i wsp. (cyt. za Sussman, 1998), Lebert i wsp. (1993), Markowitz i wsp. (1990), Spigset i Adielson (1997), Stein (1997), Tanquary i Massand (1990), van Ameringen i wsp. (1996)
LEKI ANTYARYTMICZNE			
Flekainid + Fluoksetyna	Interakcja farmakokinetyczna – zwiększenie poziomu flekainidu we krwi	Wzmocnienie działania flekainidu	BNF-98 (March)
LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE			
Metoprolol + Propranolol + Fluoksetyna	Interakcja farmakokinetyczna (metoprolol i propranolol są metabolizowane przy udziale izoenzymów cyt. P450)	Potencjalizacja działania metoprololu i propranololu, potrzeba obniżenia dawki tych leków	Cirauro i wsp. (1997), Drake i wsp. (1994), Walley i wsp. (1993)
Pindolol + Paroksetyna Fluwoksamina Fluoksetyna	Interakcje farmakokinetyczne (hamowanie CYP 2D6 przez pindolol) i farmakodynamiczne (blokowanie receptorów 5-HT ₁)	Potencjalizacja efektu przeciwdepresyjnego (w tym u chorych lekoopornych) – wymaga potwierdzenia. Objawy niepożądane – potrzebne dalsze badania (opisy kazuistyczne pogorszeń stanu klinicznego, napadów drgawkowych)	Artigas i wsp. (1994), Berman i wsp. (1997), Bordeti i wsp. (1998), Grady i wsp. (1992), Mundo i wsp. (1998), Oliver i Burrows (1998), Perez i wsp. (1997), Sussman i Joffe (1998), Tome i wsp. (1997), Tonquary i wsp. (1990), Zanardi i wsp. (1997)

c.d. tab. 10

1	2	3	4
LEKI BLOKUJĄCE KANAŁ WAPNIOWY			
Nifedypina Werapamil + Fluoksetyna	Mechanizm niejasny	Opisy kazuistyczne powikłań (objawy nie- tolerancji nifedypiny, werapamilu)	Ciraulo i wsp. (1997), Sternbach (1991)
LEKI NASENNE – BARBITURANY			
Heksobarbital (i inne barbiturany) + Fluoksetyna (i inne SI-5HT?)	Wzajemne hamowanie metabolizmu w wyniku interakcji farmakokinetycznej (↓ SI-5HT we krwi, ↑ barbituranów we krwi)	Oslabienie efektu przeciwdepresyjnego (?), wzrost toksyczności barbituranów	Ciraulo i wsp. (1997), Greb i wsp. (1989)
LEKI NEUROLEPTYCZNE			
Neuroleptyki Fenotiazynowe + Fluoksetyna (i prawdopodobnie pozostałe SI-5HT)	Interakcje farmakokinetyczne związane z hamowaniem aktywności CYP 2D6, potencjalnie – zwiększenie poziomu neuroleptyków fenotiazynowych we krwi, interakcje farmakodynamiczne (poszerze- nie spektrum działania obu grup leków)	Wymaga dalszych badań; potencjalnie: poszerzenie profilu działania psychotropo- wego w zespołach depresyjno-urojenio- wych, depresyjno-paranoidalnych, wpływu na objawy negatywne, zwiększenie liczby i nasilenia objawów niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych (parkinsonizm, zaburzenia dyskinetyczne)	Ahmed i wsp. (1993), Bouchard i wsp. (1989), Chouinard (1991), Ciraulo i wsp. (1997), Delgado i wsp. (1990), Goff i wsp. (1990, 1993), Grinspoon i wsp. (1993), Hansen-Grant i wsp. (1993), Lock i wsp. (1990), McDougle i wsp. (1990), Rotschild i wsp. (1993) Stein i Hollander (1992)
Klozapina + Fluoksetyna Fluwoksamina	Prawdopodobnie efekt głównie farmako- kinetyczny (hamowanie aktywności CYP 2D6), zwiększenie poziomu klozapiny we krwi	Próby kliniczne terapii depresji psycho- tycznych – wyniki zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia. Ryzyko reakcji toksycznych.	BNF 98 (March), Brewerton i Shannon (1992), Cassady i Thaker (1992) Centorrino i wsp. (1996), Hiemke i wsp. (1994), Leadbetter i wsp. (1992) Patel i Tandon (1993), Silver i wsp. (1996), Saxena i wsp. (1996), Taylor i wsp. (1998), Wetzel i wsp. (1998)

c.d. tab. 10

1	2	3	4
Haloperidol + Fluoksetyna Fluwoksamina Paroksetyna	Interakcja farmakokinetyczna (hamowanie aktywności CYP 2D6), zwiększenie poziomu haloperidolu we krwi	Zwiększenie działania neuroleptycznego, ↑ objawów niepożądanych	BNF-98 (March), Daniel i wsp. (1991) Goff i wsp. (1991), Lewis i wsp. (1993) McDougle i wsp. (1990), Stein (1991) US-PDJ-98
Neuroleptyki tioksanienowe	Mechanizm farmakokinetyczny	Ryzyko nasilonych objawów niepożądanych	US-PDJ-98
LEKI PRZECIWBÓŁOWE OPIATOWE			
Dextrometorfan Morfina Pentazocyna Petydyna Tramadol + SI-5HT: Fluoksetyna Fluwoksamina Paroksetyna Sertralina brak danych: Citalopram	Synergizm farmakodynamiczny (potencjalizacja efektów serotoninowych) w przypadku dextrometorfanu – również farmakokinetyczny związany z blokowaniem izoenzymu CYP 2D6 i zahamowaniem metabolizmu dextrometorfanu (największe ryzyko przy fluoksetynie i paroksetynie?)	Ryzyko nasilonych objawów niepożądanych związanych ze wzmożonym przekazywaniem serotoninerгіcznym, z zespołem serotoninowym włącznie, ryzyko drgawek (tramadol)	Achamallach (1992), Brown i Skop (1996), Hansen i wsp. (1990), Lane i Baldwin (1997), Rosenblatt i Rosenblatt (1996), Skop i wsp. (1994) NBF-98 (March)
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE			
Tolbutamid + Sertralina	Interakcja farmakokinetyczna (zmniejszenie metabolizmu tolbutamidu)	Zwiększone działanie hipoglikemizujące, potrzeba systematycznego monitorowania glikemii i dostosowania dawki tolbutamidu	US PDJ-98

c.d. tab. 10

1	2	3	4
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE TRÓJPIERŚCIENIOWE (TLPD)			
TLPD – II-rzędowe TLPD – III-rzędowe + Fluoksetyna Paroksetyna Sertralina	Interakcja farmakokinetyczna (hamowanie CYP 2D6), zwiększenie poziomu TLPD we krwi	Wzmoczenie działania przeciwdopresyjnego, (niekiedy przydatne u chorych leko- opornych), zwiększone ryzyko objawów niepożądanych (w tym działania na narząd krążenia), ryzyko zatrucia	Albers i wsp. 1996, Alderman i wsp. (1997), Aranow i wsp. (1989), Baettig i wsp. (1993), Balant-Gorgia i wsp. (1996), Barros i wsp. (1994) Bergstrom i wsp. (1992), Bertschy i wsp. (1991, 1994), Bonin i wsp. (1996), Brosen i wsp. (1993), Cavaaugh (1990), Conus i wsp. (1996), Goodnick (1989), Harvey i Preskorn (1996), Kraus i wsp. (1996/97), Kurtz i wsp. (1997), Leino- nen i wsp. (1996), Lydiard i wsp. (1993), Nelson (1998), Nemeroff (1996/97), Preskorn (1996), Preskorn i wsp. (1990, 1994), Preskorn i Baker (1997), Seth i wsp. (1992, Schraml i wsp. (1989), Spina i wsp. (1992, 1993), Święicki (1999), Szegedi i wsp. (1996), Taylor (1995), Tiffon i wsp. (1994), Weiburg i wsp. (1989, 1991), Westermeyer (1991), Vandel i wsp. (1990, 1992, 1995), Vougham (1988), Zajecka i wsp. (1997), Zussman i wsp. (1995), PDR-98, US PDI-98, BNF-98
TLPD – III-rzędowe (Amityrylina Imipramina Klonipramina)	Interakcja farmakokinetyczna (hamowanie CYP 1A2), zwiększenie poziomu TLPD we krwi, w przypadku klonipraminy – również farmako- dynamiczna (potencjalizacja efektu serotonergicznego)	Wzmoczenie działania przeciwdopresyjnego (przydatne u części chorych lekoopornych), zwiększone ryzyko objawów niepożądanych (w tym wpływu kardiotoxycznego), ryzyko zatrucia	
TLPD + Citalopram	Interakcje farmakokinetyczne, zahamowanie przemian citalopramu, ↑ poziomu citalopramu i desmetyloci- talopramu we krwi	Wymaga dalszych badań	

c.d. tab. 10

1	2	3	4
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE – SI-5HT			
Fluoksetyna + Inne SI-5-HT	Interakcja farmakokinetyczna (↑ SI-5HT we krwi), interakcja farmakodynamiczna	Potencjalizacja działania, ryzyko zespołu serotoninowego, ↑ objawów niepożądanych. Powikłania obserwowano po zastosowaniu SI-5HT bezpośrednio po kuracji fluoksetyną (bez zachowania odpowiedniej przerwy)	Bhatara i Bandettini (1993), Lane i Baldwin (1997), Lane i Fischer (1995), Mills (1995)
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE – IMAO			
Inhibitory MAO nieselektywne Tranylepromina Fenelzyna, Izokarboksazyd + Wszystkie SI-5HT	Potencjalizacja efektów serotoninergicznych na poziomie farmakodynamicznym	Połączenie niebezpieczne – nie powinno być stosowane: duże ryzyko zespołu serotoninowego. Po zakończeniu leczenia fluoksetyną niezbędna 4-5-tygodniowa przerwa przed zastosowaniem nieselektywnych IMAO	Beasley i wsp. (1993), Bhatara i Bandettini (1993), BNF-98, Brannan i wsp. (1994), Chiang i Smilksen (1989), PDR-98, Feighner i wsp. (1990), Graber i wsp. (1994), Keltner Sternbach (1988), US-PDJ-98
Inhibitory MAO-A selektywne Moklobemid + SI-5HT	Potencjalnie możliwe interakcje farmakokinetyczne z SI-5HT (moklobemid jest metabolizowany przy udziale CYP 2C, 2C19, jest też inhibitorem CYP 1A2, 2D6) oraz farmakodynamiczne (potencjalizacja działania serotoninergicznego)	Opisy kazuistyczne zespołu serotoninowego. Przy przedawkowaniu moklobemidu łącznie z citalopramem opisano zgony	Bazzire (1999), Delini-Stula i Mikkelsen (1993), Dingemans (1993), Hilton i wsp. (1997), Lane i Baldwin (1997), Neuvonen i wsp. (1993), Wallofer i wsp. (1995)
Inhibitory MAO-B Selegilina + SI-5HT (wszystkie)	Niejasny, prawdopodobnie na poziomie farmakodynamicznym	Opisano przypadki zespołu serotoninowego, wg zaleceń jednego z producentów (Somerset Pharm. Inc., USA) nie wolno łączyć selegiliny z SI-5HT (za Lane i Baldwin, 1997). Przy łączeniu z fluoksetyną wzrost ciśnienia tętniczego krwi.	BNF-98, Lane i Baldwin (1997), Suchowersky i de Vries (1990), Toyama i Iacono (1994), US PDJ-98

c.d. tab. 10

1	2	3	4
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE – INNE			
Bupropion i fluoksetyna (prawdopodobnie również inne SI-5HT)	Interakcja farmakokinetyczna, hamowanie metabolizmu bupropionu przez fluoksetynę i odwrotnie	Opisy kazuistyczne: pojawienie się objawów psychiatrycznych, zaburzeń świadomości, stanu maniakalnego (zmiana fazy?), napad padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe	Ayd (1995), Bodkin i wsp. (1997), Boyer i Feighner (1993), Ciraulo i Shader (1990), Goodman i wsp. (1992), Spier (1998), Preskorn (1996), Stockley (1994), van Putten i Shaffer (1990), Zubiata i Demitrac (1991)
Maprotylina + fluoksetyna	Mechanizm farmakokinetyczny, ↑ stężenia maprotyliny we krwi	Wzmocnienie efektu przeciwdopresyjnego (?), zwiększone ryzyko drgawek	US-PDJ-98, Zajecka i wsp. (1995)
Trazodon + Fluoksetyna Paroksetyna	Mechanizm farmakokinetyczny (hamowanie aktywności izoenzymu CYP 2D6), zwiększenie poziomu trazodonu we krwi	Zespół serotoninowy (opisy kazuistyczne) i inne objawy niepożądane	Aranon i wsp. (1989), George i Goddard (1996), Goldberg i Huk (1992), Jenike (1990), Lane i Baldwin (1997), Metz i Shader (1990), Nierenberg i wsp. (1992), Reeves (1995), US PDJ-98
Wenlafaksyna + Fluoksetyna	Mechanizm interakcji farmakokinetycznej (hamowanie przez fluoksetynę degradacji wenlafaksyny, blokowanie CYP 2D6 i CYP 3A3/4)	Opis kazuistyczny zespołu serotoninowego	Bhatara i wsp. (1998), Spier (1998)
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE			
Fenytyna + Fluoksamina Paroksetyna	Interakcje farmakokinetyczne, mechanizm złożony: fenytoina jest induktorem CYP 3A4, SI-5HT hamują aktywność tego enzymu. Zwiększenie poziomu fenytoiny we krwi, przy fluoksetynie i fluoksaminie obniżenie poziomu paroksetyny we krwi	Należy liczyć się z możliwością reakcji toksycznych	BNF-98 (March), Ciraulo i wsp. (1997), Darley (1994), Jalil (1992), Woods i wsp. (1994), US PDJ-98

c.d. tab. 10

1	2	3	4
Karbamazepina + Fluoksetyna Fluwoksamina	Interakcja farmakokinetyczna: zahamowanie metabolizmu karbamazepiny, zwiększenie poziomu we krwi karbamazepiny	Ryzyko działania toksycznego karbamazepiny: neurotoksycznego, kardiotoksycznego, wpływu na układ krwiotwórczy	Bonnet i wsp. (1992), BNF-98, Cottencin (1995), Dietrich i Emrich (1998), Dorsun i wsp. (1993), Fritze i wsp. (1991, 1992), Grimsley i wsp. (1991), Joblin i Ghose (1994), Pearson (1990), Touw i wsp. (1992)
Kwas walproinowy + Fluoksetyna	Mechanizm niejasny, konkurencja w wiązaniu z białkami osocza (?), zwiększenie poziomu kw. walproinowego we krwi	Ryzyko zwiększenia liczby i nasilenia objawów niepożądanych, zatrucia (?), potencjalizacja efektu psychotropowego	Cirauro i wsp. (1997), Corrigan (1992), Sovner i Davis (1991)
Kwas walproinowy + Fluwoksamina	Mechanizm niejasny	Potencjalizacja efektu przeciwdepresyjnego (dane niezwyfikowane)	Corrigan (1992)
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE			
Terfenadyna + Fluwoksamina	Mechanizm farmakokinetyczny w wyniku blokowania CYP 3A3/4 przez fluwoksaminę	Zwiększone ryzyko arytmii	BNF-98
LEKI PRZECIWPARKINSONOWSKIE			
Benzotropina + fluoksetyna Paroksetyna	Mechanizm farmakokinetyczny – zwiększenie poziomu benzotropiny we krwi	Wzmocnienie obwodowego i ośrodkowego działania cholinolitycznego, ryzyko majączenia	Baker (1992), Ciraulo i wsp. (1997), Roth i wsp. (1994)
Lewodopa + Fluoksetyna	Wymaga badań	Opis kazuistyczny: omamy wzrokowe u chorego z chorobą Parkinsona	Lauterbach (1993)
LEKI PRZECIWKREPNIE			
Warfaryna + Fluoksetyna Fluwoksamina Paroksetyna Sertralina	Interakcje farmakokinetyczne: zahamowanie degradacji warfaryny przez SI-5HT (hamowanie CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4) oraz możliwość zwiększenia ilości wolnej frakcji (konkurencja w wiązaniu z białkami)	Wydłużenie czasu krwawienia, ryzyko krwawień, krwotoków, potrzeba stosowania istotnie niższych dawek warfaryny	Bazire (1999), BNF-98, Claire i wsp. (1991), Duncan i wsp. (1998), DPR-98, US PDJ-98, van Harten (1993), Winer i wsp. (1991), Woolfrey i wsp. (1993)

c.d. tab. 10

1	2	3	4
LEKI PSYCHOSTYMULUJĄCE			
Amfetamina Metylofenidat Pemolina + Fluoksetyna	Mechanizm głównie farmakodynamiczny	Potencjalizacja efektu przeciwdepresyjnego (?), „antyobsesyjnego” (?), brak badań kontrolowanych	Bussini i wsp. (1993), Gammon i wsp. (1993), Linet (1989), McDougale i wsp. (1990), Metz i wsp. (1991), Zajecka i Fawcett (1991)
INNE LEKI			
Metadon + Fluoksetyna Sumatryptan + Fluoksetyna Fluwoksamina Paroksetyna Sertralina	Efekt farmakokinetyczny: zwiększenie poziomu metadonu we krwi Mechanizm interakcji niejasny	Wymaga dalszych badań Wyniki badań niejednoznaczne, przeważa opinia, że podawanie sumatryptanu w toku leczenia SI-5HT (fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina) jest bezpieczne, opisano jednak również po podaniu leku w celu przerwania napadu migreny zespół serotoninowy u chorych otrzymujących paroksetynę, sertralinę (Mathew i wsp. cyt. za Lane i Baldwin, 1997)	Batki i wsp. (1993), Pollack i wsp. (1991) Blair i Bergeron (1995), Joffe i Sokolov (1997), Leung i Ong (1995), Mathew i wsp. (cyt. za Lane i Baldwin (1997), Szabo (1995)
Teofilina + Fluwoksamina Paroksetyna	Interakcja farmakokinetyczna, hamowanie CYP 1A2, wzrost poziomu teofiliny we krwi	Możliwość reakcji toksycznych na teofilinę	Diot i wsp. (1991), Sperber (1991), Thomson i wsp. (1992), US PDJ-98, Wagner i wsp. (1991), van den Brekel i wsp. (1994), Stoll i wsp. (1991)
Tetrahydrokannabinole (Marihuana) + Fluoksetyna	Wymaga badań	Opis kasuistyczny: zespół maniakałny (20 mg fluoksetyny dziennie przez okres 1 m-ca, dwa wypalone papierosy)	
Tryptofan + Fluoksetyna Paroksetyna (prawdopodobnie również inne SI-5HT)	Interakcja farmakodynamiczna	Opisy kasuistyczne: potencjalizacja działania serotoninowego, objawy nietolerancji. Ryzyko zespołu serotoninowego.	BNF-98, Ciraulo i Shader (1990), Steiner i Fontaine (1986), US PDJ-98.

c.d. tab. 10

1	2	3	4
Węglan litu + Fluoksetyna Fluwoksamina (prawdopodobnie inne SI-5HT)	Mechanizm niejasny, m.in. interakcja farmakodynamiczna (potencjalizacja działania serotoniny), interakcja farmakokinetyczna: ↑ ↓ Li we krwi	Potencjalizacja działania przeciwdre- pyjnego, ↑ objawów niepożądanych w tym wpływu neurotoksycznego. Ryzyko zespołu serotoniny (opisy kazuistyczne)	Bauer i wsp. (1996), Bruel i wsp. (1995), Bersewicz (1999), Ciraulo i wsp. (1997), Dinan (1993), Evans i Marwick (1990), Fava i wsp. (1994), Fontaine i wsp. (1991), Hadley i Cason (1989), Hawley i wsp. (1994), Hendricks i wsp. (1991), Miljkovic i wsp. (1997), Mully i wsp. (1993), Noveske i wsp. (1989), Ohman i Spigset (1993), Pope i wsp. (1998), Pużyński (1999), Salama i Shafley (1989), Shah i Mc Closkey (1992), Sobański i wsp. (1997), Stellmans (1991), Tondo (1997), US PDI-98.
INNE SUBSTANCJE			
Alkohol etylowy + SI-5HT	Nie stwierdzono interakcji farmako- kinetycznych lub farmakodynamicz- nych	U zwierząt doświadczalnych SI-5HT wywołują zmniejszenie konsumpcji alkoholu, u ludzi – dane sprzeczne, niepewne.	Ciraulo i wsp. (1997)

Znaczenie skrótów:

BNF-98: British National Formulary (March, 1998)

PDR-98: Physician Desk Reference, 1998

US PDI-98: Drug Information for the Health Care Professionals, vol. I., US PDI, 1998, 18th Edition.

Tabela 11. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi
(opracowano na podstawie pracy Preskorna, 1998, zmodyfikowane)

SI-5HT	Dawka SI-5HT, liczba dni stosowania	TLPD dawka jednorazowa	Pole pod krzywą (PPK): $\frac{\text{PPK 2} - \text{PPK 1}}{\text{PPK 1}}$	Autor
Citalopram	40 mg/dz 10 dni	Dezipramina	↑ 47%	Gram i wsp. (1993)
Fluoksetyna	60 mg/dz. 8 dni	Imipramina	Imi. ↑ 235% Dezipr. ↑ 430%	Bergstrom i wsp. (1992)
Fluwoksamina	100 mg/dz. 10 dni	Imipramina	↑ 263%	Spina i wsp. (1993)
Paroksetyna	30 mg/dz. 4 dni	Imipramina	Imi. ↑ 74% Dezipr. ↑ 327% razem ↑ 223%	Albers i wsp. (1993)
Sertralina	150 mg/dz. 8 dni	Dezipramina	↑ 54%	Kurtz i wsp. (1997)

PPK 1: TLPD bez SI-5HT

PPK 2: TLPD + SI-5HT

takich kuracji złożonych zachodzi na poziomie farmakokinetycznym (Preskorn i wsp., 1994, Preskorn, 1996, 1998, Alderman i wsp. 1997), a również farmakodynamicznym (uzupełnienie działania serotonergicznego o komponentę noradrenergiczną i *vice versa*). Badania takie zapoczątkowane przez Weilburga i wsp. (1989) i kontynuowane przez innych autorów dotychczas objęły małe grupy chorych i dostarczyły wyników niejednoznacznych. Przy łączeniu SI-5HT (fluoksetyna lub paroksetyna) z TLPD (dezipramina, imipramina) uzyskano rezultaty zachęcające lub dobre w postaci pojawienia się lub przyspieszenia efektu przeciwdepresyjnego u chorych z cechami lekooporności (Weilburg i wsp., 1989, Seth i wsp., 1992, Nelson i wsp., 1991), ale również negatywne (kontrolowane badania Fava i wsp., 1994). Łączenie SI-5HT i TLPD może okazać się przydatne u niektórych chorych szybko metabolizujących tę ostatnią grupę leków (Kraus i wsp., 1996/97). Stwierdzono, że łączenie SI-5HT (paroksetyna, sertralina) z TLPD (dezipramina, imipramina) wiąże się ze wzrostem stężenia tych ostatnich leków we krwi, niekiedy znacznym (por. tabela 11 oraz prace Aldermana i wsp., 1997, Preskorna i wsp., 1994, Preskorna, 1996, 1998), któremu może towarzyszyć zwiększona liczba i nasilenie objawów niepożądanych, zwłaszcza z zakresu narządu krążenia. Opisano również przypadki zespołu serotoninowego (por. Lane i Baldwin 1997 oraz podrozdział 5. „Zespół serotoninowy”). Zdaniem niektórych autorów (Nemeroff 1996/97, Nelson, 1998) prowadzenie takich kuracji skojarzonych wymaga ostrożności, właściwego dawkowania TLPD (1/2–1/3 dawki terapeutycznej lub mniejszej) oraz monitorowania poziomu TLPD we krwi. Tak więc takie postępowanie terapeutyczne jest mało przydatne w szerokiej praktyce

klinicznej, zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych, ze względu na małą możliwość oznaczania TLPD we krwi (przynajmniej w warunkach polskich) i wysokie koszty. Stosowanie takich kuracji metodą „prób i błędów” trudno jest uznać za poprawne. Mimo tych zastrzeżeń coraz liczniejsi psychiatrzy podejmują próby łączenia SI-5HT i TLPD w codziennej praktyce.

Podjęmowano również próby łączenia SI-5HT z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (tzw. heterocyklicznymi), m.in. trazodonem (Nierenberg i wsp. 1992, 1994), amoksapiną, maprotyliną (Zajacka i wsp. 1995), bupropionem (Bodkin i wsp. 1997, Boyer i Feighner, 1993, Spier 1998), wenlafaksyną (Bhatura i wsp. 1998). Wyniki uzyskane przez autorów tych pojedynczych doniesień (niekiedy opisów kazuistycznych) są trudne do oceny, zwłaszcza do uogólnień i wymagają potwierdzenia przez innych, w warunkach badań kontrolowanych. Dotyczy to zarówno efektywności terapeutycznej, jak też bezpieczeństwa. Na potrzebę zachowania ostrożności w łączeniu SI-5HT z wymienionymi lekami wskazują powikłania, które obserwowano w małych grupach chorych: drgawki przy kuracji skojarzonej fluoksetyną i maprotyliną (Zajacka i wsp. 1995), zespół serotoninowy przy stosowaniu fluoksetyny i wenlafaksyny (Bhatura i wsp. 1998), fluoksetyny i trazodonu (Gorge i Godleski, 1996), paroksetyny i trazodonu (Reeves i Bullen, 1995).

4.3. Neuroleptyki

Łączenie leków neuroleptycznych z SI-5HT ma głównie na celu poszerzenie zakresu wpływu psychotropowego w stanach depresyjnych, w których profil terapeutyczny SI-5HT okazuje się niewystarczający. Dotyczy to głównie tzw. depresji psychotycznych, depresji „agitowanych”, depresji występujących w przebiegu schizofrenii, zwłaszcza w zespołach paranoidalnych. W porównaniu z TLPD, które są powszechnie łączone w takich sytuacjach z niektórymi lekami neuroleptycznymi (zwłaszcza z pernazyną), doświadczenia kliniczne dotyczące kuracji złożonych z SI-5HT i neuroleptyków są stosunkowo małe (Goldman i Janeczek, 1990, Rotschild i wsp., 1995) i ten rodzaj postępowania terapeutycznego wymaga dużej ostrożności i przestrzegania określonych reguł, które wynikają z interakcji farmakokinetycznych. Przy łączeniu SI-5HT z takimi neuroleptykami, jak klozapina, należy brać pod uwagę możliwość dużego (nawet dziesięciokrotnego) zwiększenia poziomu tego leku we krwi (Centorrino i wsp., 1996). Tak więc doniesienia o większym, niż w przypadku klasycznych neuroleptyków, bezpieczeństwie łączenia klozapiny z SI-5HT, należy uznać za wymagające potwierdzenia (Wetzel i wsp., 1998, Taylor i wsp., 1998). Dotyczy to również potencjalizacji działania przeciwpsychotycznego klozapiny (Silver i wsp., 1996). Również dalszych badań wymaga przydatność kuracji skojarzonych SI-5HT z klozapiną w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (Saxena i wsp., 1996), w których obserwowano również zaostrzenie objawów klinicznych po dołączeniu klozapiny do fluoksetyny (Cassady i Thaker, 1992). Niekorzystny wpływ klozapiny obserwowano też u osób z bulimią po dołączeniu tego leku do

SI-5HT (Brewerton i Shannon, 1992, Leadbetter i wsp., 1992). Doświadczenia kliniczne ze stosowaniem innych atypowych neuroleptyków (m.in. risperidonu) i SI-5HT w terapii zaburzeń depresyjnych (zwłaszcza lekoopornych) są bardzo małe i ich zachęcające wyniki wymagają potwierdzenia (O'Connor i Silver, 1998).

Przy łączeniu klasycznych neuroleptyków i SI-5HT w leczeniu depresji występujących w przebiegu schizofrenii, oprócz korzyści, należy uwzględnić również ryzyko zaostrzenia objawów psychotycznych i narastania zaburzeń pozapiramidowych (Bouchard i wsp., 1989, Goff i wsp., 1990, 1993, Lock i wsp., 1990).

4.4. Węglan litu

Potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego SI-5HT po dołączeniu węglanu litu i przydatność takiego postępowania są znacznie gorzej udokumentowane w porównaniu z TLPD (por. analiza piśmiennictwa M. Beręsewicz, 1998). Badania nie wykroczyły poza zakres obserwacji klinicznych małych grup chorych lub opisów kazuistycznych i dotyczyły łączenia węglanu litu z fluoksetyną, fluwoksaminą, paroksetyną oraz sertralina. Uzyskane u części leczonych zachęcające wyniki należy uznać za ważną przesłankę do kontynuowania badań, jednak ze względu na małą liczbę leczonych osób i stosowaną metodologię są mało porównywalne z rezultatami kuracji skojarzonych węglan litu + TLPD. Bezpieczeństwo łączenia SI-5HT i litu wymaga dalszych badań – w piśmiennictwie są opisy reakcji neurotoksycznych oraz groźnego powikłania w postaci zespołu serotoninowego (por. Beręsewicz, 1998, oraz podrozdz. 5. „Zespół serotoninowy”), jako następstwa synergistycznego działania SI-5HT i węglanu litu na neuroprzekaznictwo serotoninowe. Obecny stan wiedzy nie uprawnia do rekomendowania łącznego stosowania SI-5HT i węglanu litu jako standardowej metody potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego, która może być stosowana w codziennej praktyce klinicznej.

4.5. Pindolol

Zachęcające wyniki uzyskane przez część autorów przy łączeniu TLPD z pindololem u chorych lekoopornych na klasyczne leki przeciwdepresyjne (przeegl. pism.: Blier i Bergeron, 1998), skłoniły do podjęcia próby zastosowania tego leku u chorych mało wrażliwych na SI-5HT lub w celu przyspieszenia działania terapeutycznego tej grupy leków. Próby takie, przeprowadzane dotychczas w małych grupach chorych z rozpoznaniem depresji lub zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, u których stosowano łącznie z pindololem (zakres stosowanych dawek 1,25–5,0 mg na dobę) paroksetynę (Artigas i wsp., 1994, Bordet i wsp., 1998, Tome i wsp., 1997, Zanardi i wsp., 1997), fluwoksaminę (Artigas i wsp., 1994, Mundo i wsp., 1998 i inni), fluoksetynę (Perez i wsp., 1997) przyniosły rezultaty na ogół zachęcające w postaci szybszego efektu terapeutycznego oraz większego wskaźnika popraw w porównaniu z monoter-

pią. Należy jednak podkreślić, że brak jest szerszych badań kontrolowanych weryfikujących te obserwacje. Kontrolowane badania kliniczne kuracji złożonej z fluoksetyny i pindololu przyniosły wyniki negatywne (Berman i wsp., 1997). Dalszych badań wymaga również bezpieczeństwo tego rodzaju terapii. Należy uwzględnić, że pindolol przeciwwskazany jest u chorych z astmą, nadwrażliwych na lek, może powodować m.in. bradykardię, spadek ciśnienia tętniczego, obserwowano też pojawienie się przebiegu typu „rapid cycling” (Kraus, 1996). W świetle aktualnego stanu wiedzy, mieszanka pindolol – SI-5HT nie może być rekomendowana jako sprawdzony sposób wzmagania efektu terapeutycznego SI-5HT w szerokiej praktyce klinicznej (por. też: Sussman i Joffe, 1998).

Mechanizm działania omówionej kuracji kombinowanej nie jest dostatecznie poznany oraz zapewne złożony, obejmuje mechanizmy farmakodynamiczne (pindolol oprócz blokowania receptorów beta-adrenergicznych, wywiera działanie blokujące receptory 5HT₁) oraz farmakokinetyczne (stwierdzono m.in. wzrost poziomu paroksetyny we krwi przy łącznym stosowaniu z pindololem – Olver i Burrows, 1998).

4.6. Leki psychostymulujące (amfetamina, metylofenidat)

W piśmiennictwie pojawiły się opisy kazuistyczne efektów wzmagania działania przeciwdepresyjnego SI-5HT za pomocą leków z grupy psychostimulantia (amfetamina, metylofenidat). Podejście takie nawiązuje do podobnych prób stosowanych sporadycznie przy nieskutecznym leczeniu za pomocą TLPD, które jednak nigdy nie zostało zaakceptowane jako standardowy sposób leczenia depresji lekoopornych (por. Nierenberg i wsp., 1998).

Z opisów kazuistycznych wynika, że łączne stosowanie amfetaminy lub metylofenidatu oraz SI-5HT może przynosić poprawę stanu klinicznego u chorych, u których SI-5HT zawiodły (Gupta i wsp., 1992, Line, 1989, Massand i wsp., 1998, McGlohn i Bostwick, 1995, Stoll i wsp., 1996). Dotyczy to zwłaszcza stanów, w których dominuje obniżenie napędu, apatia. Mechanizm takiego leczenia skojarzonego jest prawdopodobnie złożony i wiąże się głównie z interakcjami na poziomie farmakodynamicznym. Bezpieczeństwo i skuteczność takiej terapii wymaga badań w warunkach kontrolowanych.

5. Zespół serotoninowy (Z.S.)

Zespół serotoninowy jest najpoważniejszym, chociaż na szczęście rzadkim powikłaniem związanym ze stosowaniem SI-5HT. Za omówieniem z.s. i problemów z nim związanych w tym opracowaniu przemawia fakt, że występuje wielokrotnie częściej przy łączeniu SI-5HT z innymi lekami, niż przy monoterapii z zastosowaniem omawianej grupy leków (Lane i Baldwin, 1997, Lejoyeux i wsp., 1994, Sternbach, 1991).

Patogeneza zespołu jest związana ze wzmożeniem neuroprzekaznictwa serotoninowego w pniu mózgu (por. Lejoyeux i wsp., 1994). Odpowiednik z.s. u zwierząt doświadczalnych (hiperaktywność, drżenie mięśniowe, mioklonie, stereotypie, hipertermia) opisali Grahame-Smith (1971) oraz Maley i Woźniak (1984), przy podawaniu nieselektywnych inhibitorów MAO i prekursorów serotoniny.

Sternbach (1991) na podstawie analizy opisów 38 przypadków zespołu serotoninowego zamieszczonych w 12 publikacjach wyodrębnił 10 najczęściej występujących objawów, spośród których 3 są niezbędne do rozpoznania. Są to:

- zmiany stanu psychicznego (zaburzenia świadomości, hipomania),
- pobudzenie psychoruchowe,
- mioklonie,
- wygórowanie odruchów,
- zlewne poty,
- dreszcze,
- drżenie mięśniowe,
- biegunka,
- zaburzenia koordynacji ruchów,
- podwyższona temperatura.

Autor zaleca wykluczenie schorzeń somatycznych oraz zespołu abstynencyjnego jako przyczyny zaburzeń oraz wpływu neuroleptyków (początek kuracji, zwiększenie w okresie bezpośrednio poprzedzającym pojawienie się objawów).

Lane i Baldwin (1997) biorąc pod uwagę małą specyficzność objawów, które pojedynczo mogą pojawiać się, jako objaw uboczny przy stosowaniu SI-5HT – proponują identyfikację trzech objawów (cech) jako nieodzownego warunku rozpoznania, mianowicie: hipertermię, objawy „neuromięśniowe” (sztywność mięśni lub hiperefleksja) oraz zmianę stanu psychicznego (zaburzenia świadomości lub hipomania).

Po odstawieniu leków będących przyczyną z.s. objawy zwykle ustępują po upływie 24 h. Zdarza się jednak, że zaburzenia utrzymują się kilka dni, objawy narastają, pojawiają się zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddechowe, drgawki, zachłystowe zapalenie płuc. Z opisu tego wynika, że chociaż u większości chorych z.s. jest powikłaniem niegroźnym, ustępującym samoistnie, u niektórych osób może mieć przebieg ciężki i stanowić zagrożenie dla życia (zdarzają się zgony – por. Lane i Baldwin, 1997). Pojawienie się objawów zespołu należy więc traktować poważnie i uwzględniać możliwość groźnych dla życia następstw, różnicować ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.

Pierwsze opisy zespołu serotoninowego u ludzi dotyczyły chorych leczonych nieselektywnymi inhibitorami MAO, do których dołączono lek o działaniu serotoninergicznym (tryptofan lub niektóre TLPD). Od czasu wprowadzenia do leczenia SI-5HT, przeważają opisy z.s. w przebiegu stosowania tej grupy leków, głównie w sytuacji, kiedy do kuracji SI-5HT dołączono inny lek o działaniu serotoninergicznym, rzadziej – gdy nagle podwyższono dawkę SI-5HT lub zamieniono jeden SI-5HT na inny. W świetle opisów kazuistycz-

nych objawy zespołu narastają nagle (niekiedy po upływie ok. 2 h), zdarza się jednak że dopiero po 24 h i później (Lane i Baldwin, 1997).

Brak jest wiarygodnych danych o częstości występowania omawianego powikłania przy poszczególnych kombinacjach SI-5HT i innych leków o działaniu serotoninergicznym, a więc o ryzyku związanym z leczeniem skojarzonym. Liczba opisów kazuistycznych może wskazywać, że jest to powikłanie występujące rzadko, można jednak też przypuszczać, że formy poronne zespołu są nierozpoznawane i pomijane przy opisach kazuistycznych. Opisy kazuistyczne (z.s. przeważnie o pełnym nasileniu klinicznym, spełniające kryteria Sternbacha, 1991) dotyczą następujących kuracji skojarzonych:

- buspiron + SI-5HT: fluwoksamina (Baetz i Malcolm, 1995), paroksetyna (Reeves, 1995)
- klomipramina + SI-5HT (Lejoyeux i wsp., 1992, Lenz i wsp., 1993, Kamiński i wsp., 1994)
- karbamazepina + SI-5HT (Dorsun i wsp., 1993)
- moklobemid + SI-5HT (Delini-Stula i Mikkelsen, 1993, Dingemanse, 1993, Wallnofer i wsp., 1995, Hilton i wsp., 1997)
- opiaty (dextrometorfan i in.) + SI-5HT: sertralina (Brown i Skop, 1996, Skop i wsp., 1994), fluoksetyna (Achamallah, 1992, Hansen i wsp., 1990), paroksetyna (Rosenblatt i Rosenblatt, 1996)
- selegilina + SI-5HT (Toyama i Jacono, 1994, Komunikat Somerset Pharmac. Inc – cyt. za Lane i Baldwin, 1997)
- sumatriptan + SI-5HT (Mathew i wsp., cyt. za Lane i Baldwin, 1997)
- trazodon + SI-5HT (Reeves, 1995, George i Godelski, 1996, Goldberg i Huk, 1992)
- tryptofan + SI-5HT: fluoksetyna (Steiner i Fontaine, 1986)
- węglan litu + SI-5HT: fluoksetyna (Salama i Shafley, 1989, Noveske i wsp., 1989, Mully i wsp., 1993, Shah i Mc Closkey, 1992, Hadley i Cason, 1989, Hawley i wsp., 1994), fluwoksamina (Evans i Marwik, 1990, Ohman i Spigset, 1993).
- zespół serotoninowy może być następstwem interakcji dwóch SI-5HT. Opisy kazuistyczne dotyczą sytuacji, kiedy nie zachowano odpowiedniej przerwy pomiędzy zakończeniem kuracji fluoksetyną i rozpoczęciem stosowania innego SI-5HT (Bhatara i Bandettini, 1993, Lane i Fischler, 1995, Mills, 1995).

Leczenie. Podstawowym sposobem pomocy jest odstawienie leków, które są przyczyną pojawienia się zespołu. Nie ma postępowania specyficznego. W opisach kazuistycznych autorzy wymieniają szereg leków, które ich zdaniem przyczyniły się do poprawy stanu klinicznego, są to m.in. metysergid (do 6 mg na dobę), cyproheptadyna (początkowo 4–8 mg, potem co 2–4 godziny 4 mg do łącznej dawki 0,5 mg/kg masy ciała), propranolol, a również niektóre neuroleptyki (chloropromazyna). W przeciwdziałaniu drgawkom były stosowane leki benzodiazepinowe.

Należy unikać środków o działaniu dopaminergicznym, które mogą pogarszać stan kliniczny (stąd ważne różnicowanie ze złośliwym zespołem neuroleptycznym).

Zapobieganie. Należy zgodzić się ze stanowiskiem Lane i Baldwina (1997), że chociaż terapia skojarzona depresji jest u części chorych niezbędna, z.s. jest zaś powikłaniem rzadkim, należy ze wszech miar unikać sytuacji terapeutycznych, które potencjalnie wiążą się z ryzykiem pojawienia się zespołu, w szczególności:

- nie łączyć ze sobą leków o silnym działaniu serotonergicznym, zwłaszcza inhibitorów MAO (w tym selektywnych, odwracalnych) z SI-5HT, z prekursorami serotoniny i in.
- zachować odpowiednią przerwę pomiędzy kolejnymi kuracjami lekami o działaniu serotonergicznym (dotyczy to również SI-5HT, zwłaszcza w przypadku, gdy pierwszą kuracją była fluoksetyna).
- unikać leków o silnym wpływie serotonergicznym u osób, które przebyły zespół serotoninowy.

6. Podsumowanie

Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny wykazują dużą aktywność biologiczną w interakcjach z innymi lekami. Większość interakcji zachodzi na poziomie farmakokinetycznym przy udziale izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 3A4, 2C9, 2D6) i dotyczy wszystkich grup leków psychotropowych: leków przeciwdepresyjnych (TLPD i innych), neuroleptyków typowych i atypowych, leków anksjolitycznych (benzodiazepinowych i innych), leków przeciwdrgawkowych, węglanu litu oraz licznych leków stosowanych w innych działach medycyny, w tym leków beta-adrenolitycznych, blokujących kanał wapniowy, antyarytmicznych, przeciwzakrzepowych, leków przeciwbólowych (opiatowych) i wielu innych.

Część interakcji dotyczy wysokiego powinowactwa niektórych SI-5HT do białek krwi (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) i wiąże się z wysokim poziomem we krwi frakcji wolnej jednego ze składników stosowanej mieszanki, niektóre zachodzą na poziomie farmakodynamicznym.

Zakres interakcji z innymi lekami, w które wchodzi poszczególni przedstawiciele grupy SI-5HT wykazuje różnice. Interakcje te mogą być niekiedy przydatne w terapii zaburzeń psychicznych (w celu poszerzenia profilu działania psychotropowego, w pomocy chorym lekoopornym), częściej jednak są przyczyną objawów niepożądanych i powikłań (niekiedy niebezpiecznych) i osłabienia, a nawet zniesienia, efektu terapeutycznego leków wchodzących w skład stosowanej mieszanki. Należy przy tym uwzględnić, że w odniesieniu do licznych leków wiedza o interakcjach z SI-5HT jest niepełna, zakres wiadomości dotyczących interakcji citalopramu obejmuje jedynie fragmenty interesujących nas zagadnień.

Badania epidemiologiczne wskazują, że częstość współwystępowania zaburzeń depresyjnych oraz różnych chorób somatycznych jest wysoka i często wiąże się z potrzebą jednoczesnego stosowania kilku leków (w tym jednego z leków przeciwdepresyjnych). Znajomość interakcji leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza SI-5HT (które uchodzą za leki bezpieczne u osób chorych somatycznie) jest nieodzownym warunkiem sukcesu terapeutycznego i bezpieczeństwa leczenia.

Piśmiennictwo

1. Achamallah N.S.: Visual hallucinations after combining fluoxetine and dextromethorphan, *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1406
2. Ahmed J., P.G. Dagincourt, L.G. Miller, R.J. Shader: Possible interaction between fluoxetine and pimozid causing sinus bradycardia, *Cand. J. Psychiatry*, 1993, 38, 62–63.
3. Albers L.J., C. Reist, D. Helmeste, R. Vu, S.W. Tang: Paroxetine shifts imipramine metabolism. *Psychiat. Res.*, 1996, 59, 189–196.
4. Alderman J, S.M. Preskorn, D.J. Grenblatt, W. Harrison, D. Penenberg, J. Allison, M. Chung: Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17, 284–291.
5. Alessi N., T. Bos: Buspirone augmentation of fluoxetine in a depressed child with obsessive – compulsive disorder, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1605–1606.
6. Apseloff G, K.D. Wilner, D.A. von Deutsch: Sertraline does not alter steady-state concentrations or renal clearance of lithium in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 32, 643–646.
7. Aranow R.B., J.I. Hudson, H.G. Poppe, T.A. Grady, T.A. Laage, J.R. Bell, J.O. Cole: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine, *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 911–913.
8. Artigas F., V. Perez, E. Alvarez: Pindolol induces a rapid improvement depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 248–251.
9. Ayd F.J., Jr.: *Lexicon of Psychiatry, Neurology, and the Neurosciences*, Williams a. Wilkins, Baltimore, 1995.
10. Baettig D., G. Bondolfi, S. Montaldi, M. Amey, P. Baumann: Tricyclic antidepressant plasma levels after augmentation with citalopram: a case study, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 44, 403–405.
11. Baetz M., D. Malcolm: Serotonin syndrome from fluvoxamine and buspirone (letter), *Cand. J. Psychiatr.*, 1995, 40, 428–249.
12. Baker R.W.: Fluoxetine and schizophrenia in a patient with obsessional thinking, *J. Neuropsychiatry Clin., Neurosc.*, 1992, 2, 232–233.
13. Bakish D.: Fluoxetine potentiation by buspirone: three case histories, *Can. J. Psychiatry*, 1991, 36, 749–750.
14. Balant-Gorgia A.E., C. Ries, L.P. Balant: Metabolic interaction between fluoxetine and clomipramine: a case report. *Pharmacopsychiat.*, 1996, 29, 38–41.
15. Barros J., G. Asnis: An interaction of sertraline and desipramine (letter), *Am. J. Psychiatry*, 1993, 15, 1751, correction, 1994, 151, 300.
16. Batki S.L., L.B. Manfredi, P. Jacob, R.T. Jones: Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: quantitative plasma and urine cocaine/benzoyllecgonine concentrations, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 13, 243–250.
17. Bauer M., M. Linden, B. Schaaf, H.J. Weber: Adverse events and tolerability of the combination of fluoxetine/lithium compared with fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 16, 130–134.
18. Bazire S.: *Psychotropic Drug Directory*, Quay Books, Dinton, 1999.

19. Beasley C.M., D.N. Masica, J.H. Heiligenstein, D.E. Wheaden, R.L. Zerbe. Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin reuptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1993, 13, 213–320.
20. Beręsewicz M.: Interakcje wegłanu litu, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 2, 149–186.
21. Bergstrom R.F., A.L. Peyton, L. Lemberger: Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 51, 239–248.
22. Berman R.M., A.M. Darnel, H.L. Miller, A. Anand, D.S. Charney: Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: A double-blind, placebo-controlled trial, 1997, *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154, 37–43.
23. Bertilsson L., M.L. Dahl, G. Tybring: Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects, *Acta Psychiat. Scand.*, 1997, 96, suppl. 931, 14–21.
24. Bertschy G., S. Vandel, B. Vandel, G. Allers, R. Volmar: Fluvoxamine – tricyclics antidepressant interactions: an accidental finding, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1991, 40, 119–120.
25. Bertschy G., S. Vandel, M.S. Perault: Un cas d'interaction metabolique: amitriptyline, fluoxetine, antituberculeux. *Therapie*, 1994, 49, 509–512.
26. Bhatara V.S., F.C. Bandettini: Possible interaction between sertraline and tranlylcypromine, *Clin. Pharmacol.*, 1993, 12, 222–225.
27. Bhatara V.S., F. Bandettini: Serotonin syndrome and drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, 1, 84–88.
28. Bhatara V.S., R.D. Magnus, K. Lynn Paul, S.H. Preskorn: Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study of polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *Ann. Pharmacotherapy*, 1998, 32, 432–436.
29. Blier P., R. Bergeron: The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 15, 106–109.
30. Blier P., R. Bergeron: The use of pindolol to potentiate antidepressant medication, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 16–23.
31. Blier P., R. Bergeron, C. de Montigny: Selective activation of postsynaptic 5-HT 1A receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 16, 333–338.
32. Bodkin J.A., M.H. Teicher: Fluoxetine may antagonize the anxiolytic action of buspirone, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1989, 9, 150.
33. Bodkin J., R. Lasser, J. Gardner, R. Baldessarini: Combining serotonin uptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy, *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 137–145.
34. Bonin B., G. Bertschy, P. Baumann, T. Francois, P. Vandel, S. Vandel, D. Sechter, P. Bizouard: Fluoxetine et antidepressifs tricycliques: tolerance clinique a court terme de l'association. *Encephale.*, 1996, 22, 221–227.
35. Bonnet P., S. Vandel, S. Necelof, D. Sechter, P. Bizouard: Carbamazepine, fluvoxamine. Is there a pharmacokinetic interaction? *Therapie*, 1992, 47, 165–167.
36. Bordet R., P. Thomas, B. Dupuis: Selective serotonin reuptake inhibitors plus pindolol (letter). *Lancet*, 1997, 350:289.
37. Bordet R., P. Thomas, B. Dupuis: Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double – blind, placebo – controlled trial, *Am. J. Psychiatry*, 1998, 158, 1346–1351.
38. Bouchard R.H., E. Pourcher, P. Vincent: Fluoxetine and extrapyramidal side effects, *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 1352–1353.
39. Bouwer C., D.J. Stein: Buspirone is an effective augmenting agent of serotonin selective re-uptake inhibitors in severe treatment-refractory depression. *S. Afr. Med. J.*, 1997, 87, 534–537, 540.
40. Boyer W.F., J.P. Feighner: The combined use of fluoxetine and bupropion, w: Abstracts of the 146 annual meeting of APA, San Francisco, May 27, 1993, Abstract Nr 746:247
41. Brannan S.K., B.J. Talley, C.L. Bowden: Sertraline and isocarboxazid cause a serotonin syndrome. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 14, 144–145.

42. Brewerton T.D., M. Shannon: Possible clozapine exacerbation of bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1408–1409.
43. British National Formulary (BNF), 1998 (March).
44. Brosen K.: Differences in interactions of SSRIs, *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, suppl. 5, S45–S47.
45. Brosen K., J.G. Hansen, K.K. Nielsen, S.H. Sindrup, L.F. Gram: Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine, *Eur., J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 44, 349–355.
46. Brown T.M., B.P. Skop: Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother.* 1996, 30, 191–192.
47. Bruel H.P., B. Muller-Oerlinghausen, T. Nickelsen, P.R.: Heine: Pharmacokinetic interactions between lithium and fluoxetine after single and repeated fluoxetine administration in young healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 33, 415–419.
48. Bussing R. i wsp.: Methamphetamine and fluoxetine treatment of a child with attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder, *J. Child Adol. Psychopharmacol.*, 1993, 3, 53.
49. Cassady S.L., G.K. Thaker: Addition of fluoxetine to clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1274.
50. Cavanaugh S.A.: Drug-drug interaction of fluoxetine with tricyclics, *Psychosomatics*, 1990, 31, 273–276.
51. Centorrino F., R.J. Baldessarini, J. Kando, F.R. Frankenberg, S.A. Volpicelli, P.R. Puopolo, et al: Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: Effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 123–125.
52. Centorrino F., R.J. Baldessarini, F.R. Frankenberg, J. Kando, S.A. Volpicelli, J.G. Flood: Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors, *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 820–822.
53. Chiang W.K., M.J. Smilksen: Fluoxetine-monoamine oxidase inhibitor interaction, *Vet Hum. Toxicol.*, 1989, 31, 369.
54. Choninard G.: Fluoxetine and preoccupation with suicide, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1258–1259.
55. Ciraulo D.A., R.J. Shader: Fluoxetine drug-drug interactions, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1990, 10, 213–215.
56. Ciraulo D.A., R.J. Shader, D.J. Greenblat, W.L. Creelman (red.): *Drug Interactions in Psychiatry*, II edition, Williams a. Wilkins, Baltimore, 1997.
57. Claire R.J., M.E. Servis, D.L. Cram: potential interaction between warfarin sodium and fluoxetine, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 1604.
58. Cohen A.J.: Fluoxetine-induced yawning and anorgasmia reversed by cyproheptadine treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 174.
59. Conus P., G. Bondolfi, C.B. Eap, F. Macciardi, P. Baumann: Pharmacokinetic fluvoxamine-clomipramine interaction with favorable therapeutic consequences in therapy-resistant depressive patient. *Pharmacopsychiat.*, 1996, 29, 108–110.
60. Corkeron M.A.: Serotonin syndrome – a potentially fatal complication of antidepressant therapy. *Med. J. Aust.*, 1995, 163, 481–482.
61. Corrigan F.M.: Sodium valproate augmentation of fluoxetine or fluvoxamine effects, *Biol. Psychiatry*, 1992, 31, 1178–1179.
62. Cottencin O., N. Regnaut, C. Thevenen-Cignac, P. Thomas, M. Goudemand, C. Debrulle, H. Robert: Carbamazepine-fluvoxamine interaction. Consequences for the carbamazepine plasma level. *Encephale*, 1995, 21, 141–145.
63. Daniel D.G., C. Randolph, G. Jakiw, S. Handel., T. Williams, A. Abi-Dargham, S. Shoaf, M. Egan, A. Elkashef, S. Liboff, M. Linnoila: Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol, *J.Clin., Psychopharmacol.*, 1994, 14, 340–343.
64. Darley J.: Interaction between phenytoin and fluoxetine, *Seizure*, 1994, 3, 151.

65. De Battista Ch., M. Sofuoglu, A.F. Schatzberg: Serotonergic synergism: the risk and benefits of combining the selective serotonin reuptake inhibitors with other serotonergic drugs, *Biol. Psychiatry*, 1998, 44, 341–347.
66. Delgado P.L., L.H. Price, D.S. Charney, G.R. Heninger: Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression, *J. Affect. Dis.*, 1988, 15, 55–60.
67. Delgado P.L., W.K. Goodman, L.H. Price i wsp.: Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive – compulsive disorder, *Br. J. Psychiatry*, 1990, 157, 762–765.
68. Delini-Stula A., H. Mikkelsen: Risk of 5-HT syndrome after co-administration of moclobemide (RIMA) and selective 5-HT re-uptake inhibitors (SSRI) – analysis of cases. *Eur. Neuro-psychopharmacol*, 1993, 3, 337–338.
69. DeVane C.L.: Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents, *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, (suppl.), 38–45.
70. DeVane C.L., E.G. Spratt, F.R. Sallee: Psychoactive drug-drug interactions in children, adolescents, and adults, *Essent. Psychopharmacol*, 1997, 2, 33–50.
71. Dietrich D.E., H.M. Emrich: The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 51–58.
72. Dinan T.G.: Lithium augmentation in sertraline resistant depression: a preliminary dose response study. *Acta Psychiatr. Scand*, 1993, 88, 300–301.
73. Dingemans J.: An update of recent moclobemide interaction data. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 1993, 7, 167–180.
74. Diot P., A.P. Jonville, F. Gerard, M. Bonneville, E. Autret, M. Breteau, E. Lemarie, M. Lavandier: Possible interaction entre theophylline et fluvoxamine, *Therapie*, 1991, 46, 169–171.
75. Drake W. i wsp.: Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine, *Lancet*, 1994, 343, 425.
76. Drug Information for the Health Care Professionals vol. I., USPDI, 1998, 18-th Edition, United States Pharmacopeial Convention. Inc., Rockville, 1998.
77. Duncan D., K. Sayal, H. McConnel, D. Taylor: Antidepressants interactions with warfarin, *Internat. J. Psychopharmacol.*, 1998, 13, 87–94.
78. DuPont R.L.: The pharmacology and drug interactions of the newer antidepressants, *Essent. Psychopharmacology*, 1997, 2, 7–32.
79. Dursun S.M., V.M. Mathew, M.A. Reveley: Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet*, 1993, 342, 442–443.
80. Ereshefsky L., C. Riesenman, Y.W.F. Lam: Antidepressant drug interactions, and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6, *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 29, suppl. 1, 10–19.
81. Evans A.M., P. Marwik: Fluvoxamine and lithium: an unusual interaction (letter). *Br. J. Psychiatry*, 1990, 156–296.
82. Fava M., J.F. Rosenbaum, P.J. McGrath, J.W. Stewart, J.D. Amsterdam, F.M. Quitkin: Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major-depression: A double-blind controlled study, *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 1372–1374.
83. Feder R.: Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients, *J. Clin., Psychiatry*, 1991, 52, 161–164.
84. Feighner J.P., W.F. Boyer, D.L. Tyler, R.J. Neborsky: Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51, 222–226.
85. Fleishaker J.C., L.K. Hulst: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 46, 35–39.
86. Fontaine R., A. Ontiveros, R. Elie, M. Vezina: Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression, *Biol. Psychiatry*, 1991, 29, 946–948.
87. Fritze J., B. Unsorg, M. Lanczik: Interaction between carbamazepine and fluvoxamine, *Acta Psychiatr. Scand*, 1991, 84, 583–585.
88. Fritze J., B. Unsorg, M. Lanczik: Interaction between carbamazepine and fluvoksamine. *Acta Neurol. Scand.*, 1992, 86, 120, 123.

89. Gammon G. i wsp.: Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder and comorbid depressive disorder, *J. Child Adol. Psychopharmacol.*, 1993, 3, 1.
90. George T.P., L.S. Godleski: Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine (letter). *Biol. Psychiatry*, 1996, 39, 384–385.
91. Goff D.C., A.W. Brotman, M. Waites i wsp.: Trial of fluoxetine added to neuroleptics for the treatment-resistant schizophrenic patients, *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147, 492–494.
92. Goff D.: Elevation of plasma concentration of haloperidol after addition of fluoxetine, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 790.
93. Goff D.C., R.J. Baldessarini: Drug interactions with antipsychotic agents, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1993, 13, 57–65.
94. Goldberg R.J., M. Huk: Serotonin syndrome from trazodone and buspirone (letter). *Psychosomatics*, 1992, 33, 235–236.
95. Goldbloom D.S., S.H. Kennedy: Adverse interaction of fluoxetine and cyproheptadine in two patients with bulimia nervosa, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 261–262.
96. Goldman M.B., H.M. Janeczek: Adjunctive fluoxetine improves global function in chronic schizophrenia, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc.*, 1990, 2, 429–431.
97. Goodman W.K., C.J. Mc Dougle, L.H. Price: Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53 (suppl), 29–37.
98. Goodnick P.J., B.J. Goldstein: Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I. Basic pharmacology. *J. Psychopharmacol.*, 1998, 12, suppl. B, S5–S20.
99. Goodnick P.J., B.J. Goldstein: Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – II. Efficacy and quality of life, *J. Psychopharmacology*, 1998, 12, suppl. B, S21–S54.
100. Goodnick P.J.: Influence of fluoxetine on plasma levels of desipramine. *Am. J. Psychiat.*, 1989, 146, 552.
101. Graber M.A., T.B. Hoehns, P.J. Perry: Sertraline-phenelzine drug interaction: a serotonin syndrome reaction. *Ann Pharmacother*, 1994, 28, 732–735.
102. Grady T.A., T.A. Pigott, F. L'Heureux i wsp.: Seizure associated with fluoxetine and adjuvant buspirone therapy, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1992, 12, 70–71.
103. Grady T.A., T.A. Pigott, F. L'Heureux i wsp.: Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine treated patients with obsessive-compulsive disorder, *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 819–821.
104. Grahame-Smith D.G.: Studies in vivo of the relationship between brain tryptophan, brain 5-HT synthesis and hyperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor and L-tryptophan, *J. Neurochemistry*, 1971, 18, 1053–1066.
105. Gram L.F., M.G.H.J. Hansen, S.H. Sindrup, K. Brosen, J.H. Poulsen, T. Aaes-Jorgensen, K.F. Overlo: Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium, *Therap. Drug Monitoring*, 1993, 15, 18–24.
106. Greb W.H. i wsp.: The effect of liver enzyme inhibition by cimetidine and enzyme induction by phenobarbitone on the pharmacokinetics of paroxetine, *Acta Psychiatr. Scand*, 1989, 80, 95.
107. Greenblatt D.J., S.H. Preskorn, M.M. Cotreau, W.D. Horst, J.S. Harmatz: Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam, *Clin. Pharmacol., Ther.*, 1992, 52, 479–486.
108. Greenblatt D.J., L.L. von Moltke, J.S. Harmatz, R.J. Shader: Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochrome P450, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 15, 19–27.
109. Gregor K.J., K. Way, Ch.H. Young, S.P. James: Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with other cytochrome P450 2D6 or 3A4 metabolized medications: how often does it really happen? *J. Affect. Disorders*, 1997, 46, 59–67.
110. Grimsley S.R., M.W. Jann, J.G. Carter, A.P. D'Mello, M.J. D'Souza: Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration, *Clin. Pharmacol., Ther.*, 1991, 50, 10–15.
111. Grinspoon A., Y. Berg., T. Mozes i wsp.: Seizures induced by combined levomepromazine-fluvoxamine treatment, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 8, 61–62.

112. Gupta S., N. Ghaly, M. Dewan: Augmenting fluoxetine with dextroamphetamine to treat refractory depression. *Hosp. Community Psychiatry*, 1992, 43, 181–183.
113. Hadley A., M.P. Cason: Mania resulting from lithium-fluoxetine combination. *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 1637–1638.
114. Hansen T.E., K. Dieter, G.A. Keepers: Interaction of fluoxetine with pentazocine, *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147, 949–950.
115. Hansen-Grant S., K.R. Silk, S. Guthrie: Fluoxetine-pimozide interaction, *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 1751–1752.
116. Harvey A.T., S.H. Preskorn: Cytochrome P450 enzymes: interpretation of they interactions with selective serotonin reuptake inhibitors, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 16, 345–355.
117. Hawley C.J. A.G. Roberts, D.S. Baldwin: Tolerability of combined treatment with lithium and fluoxetine: 14 cases treated under open conditions. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9, 31–33.
118. Hendricks B., M.A. Floris: A controled pilot study of the combination of fluvoxamine and lithium. *Curr. Ther. Res.*, 1991, 49, 106–110.
119. Hiemke C., H. Weigmann, S. Hartter, N. Dahmen, H. Wetzel, H. Muller: Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 14, 279–281.
120. Hilton S.E., H. Maradit, H.J. M(ller: Serotonin syndrome and drug combinations: focus on MAOI and RIMA, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc.*, 1997, 247, 113–119.
121. Hussar D.A.: Drug Interactions in the Elderly (formerly Geriatric Drug Interactions), Sandoz Pharmaceutical Corporation (roku wydania nie podano).
122. Jacobsen F.M.: A possible augmentation of antidepressant response by buspirone, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 217–220.
123. Jalil P.: Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and phenytoin: two case reports, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, 55, 412.
124. Jefferson J.W.: Drug interactions-friend or foe? *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl., 4, 37–47.
125. Jefferson J.W.: Drug and diet interactions: avoiding therapeutic paralysis, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 16, 31–39.
126. Jenike M.A.: Approaches to the patient with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51 (suppl. 2), 15–21.
127. Jenike M.A., L. Baer, L. Buttolph: Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive-compulsive disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 1, 13–14.
128. Joblin M., K. Ghose: Possible interaction of sertraline with carbamazepine (letter), *NZ Med. J.*, 1994, 107, 43.
129. Joffe R.T., D.R. Schuller: An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 269–271.
130. Joffe R.T., S.T. Sokolov: Co-administration of fluoxetine and sumatriptan: The Canadian experience, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, 95, 551–552.
131. Kalinowski A.: Elektrowstrząsy – interakcje, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 2.
132. Kamiński C.A., M.S. Robbins, R.E. Weibley: Sertraline intoxication in a child. *Ann Emerg. Med.*, 1994, 23, 1371–1499.
133. Kaplan H.J., B.J. Sadock: *Farmakoterapia w zaburzeniach psychicznych*, Urban i Partner, Wrocław, 1998.
134. Katona C.L.E., M.T. Abou-Seleh, D.A. Harrison, B.A. Nairac, D.R.L. Edwards, T. Lock, R.A. Burns, M.M. Robertson: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine, *Br. J. Psychiatry*, 1995, 166, 80–86.
135. Kolecki P.: Isolated venlafaxine – induced serotonin syndrome, *J. Emerg. Med.*, 1997, 15, 491–493.
136. Katz R.J., M. Rosenthal: Adverse interaction of cyproheptadine with serotonergic antidepressants., *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 314–315.
137. Keltner N., C.P. Harris: Serotonin syndrome: A case of fatal SSRI/MAOI interaction (published erratum appears in *Perspect Psychiatr. Care*, 1995, 31, 33), *Perspect Psychiatr. Care*, 1994, 30, 26–31.

138. Koszewska I.: Interakcje nowych leków przeciwdepresyjnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 2, 117–148.
139. Koszewska I.: Interakcje karbamazepiny z innymi lekami, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 2, 187–204.
140. Kraus R.P., P. Diaz, A. Mc Eachran: Managing rapid metabolizers of antidepressants, *Depression a. Anxiety*, 1996/97, 4, 320–327.
141. Kraus R.P.: Rapid cycling triggered by pindolol augmentation of paroxetine, but not with desipramine. *Depression*, 1996, 4, 92–94.
142. Kurtz D.L., R.F. Bergstrom, M.J. Goldberg, B.J. Cerimele: The effect of sertraline on the pharmacokinetics of desipramine and imipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997, 62, 145–156.
143. Lane R., D. Baldwin, S. Preskorn: The SSRIs: advantages, disadvantages and differences, *J. Psychopharmacol.*, 1995, 9, suppl. 2, 163–178.
144. Lane R., B. Fischler: The serotonin syndrome co-administration discontinuation and wash-out periods for the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *J. Serotonin Res.*, 1995, 3, 171–180.
145. Lane R., D. Baldwin: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1997, 17, 208–221.
146. Landén M., G. Björling, H. Ågren et al.: A randomized, double-blind placebo controlled trial of buspirone in combination with an SSRI on patients with treatment-refractory depression. *J. Clin. Psychiatry*, (w druku).
147. Lasher T.A., J.C. Fleishaker, R.C. Steenwyk, E.J. Antal: Pharmacokinetic, pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine, *Psychopharmacology (Berl.)*, 1991, 104, 323–327.
148. Lauterbach E.C.: Dopaminergic hallucinosis with fluoxetine in Parkinson's disease, *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 1750.
149. Leadbetter R., M. Shetty, D. Pavalonis, V. Vieweg, P. Higgins, M. Downs: Clozapine-induced weight gain: Prevalence and clinical relevance, *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 68–72.
150. Lebert F., F. Pasquier, M. Goudemand i wsp.: Euphoria with buspirone after fluoxetine treatment, *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 167.
151. Leinonen E., U. Lepola, H. Koponen, I. Kinnunen: The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a nonenantioselective method. *Ther Drug. Monit.*, 1996, 18, 111–117.
152. Lejoyeux M., J. Ades, F. Rouillon: Serotonin syndrome, incidence, symptoms and treatment, *CNS Drugs*, 1994, 2, 132–143.
153. Lejoyeux M., F. Fineyre, J. Ades: The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1410–1411.
154. Lemberger L., H. Rowe, J.C. Bosomworth, J.B. Tenbarger, R.F. Bergstrom: The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam, *Clin. Pharmacol., Ther.*, 1988, 43, 412–419.
155. Lenzi A., S. Raffaelli, D. Marazziti: Serotonin syndrome-like symptoms in a patient with obsessive-compulsive disorder, following inappropriate increase in fluvoxamine dosage. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 100–201.
156. Leonard B.: SSRI differentiation: pharmacology and pharmacokinetics, *Human Psychopharmacology*, 1995, 10, S149–S158.
157. Leung M., M. Ong: Lack of an interaction between sumatriptan and selective serotonin reuptake inhibitors, *Headache*, 1995, 35, 488–489.
158. Lewis J., J. Brazanza, T. Williams: Psychomotor retardation and semistuporous state with paroxetine, *Brit. Med. J.*, 1993, 306, 1169.
159. Linet L.S.: Treatment of refractory depression with a combination of fluoxetine and d-amphetamine, *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 803–804.
160. Lock J.D., H.E. Gwirstman, E.F. Targ: Possible adverse drug interactions between fluoxetine and other psychotropics, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 10, 383–384.

161. Lydiard R.B., R. F. Anton, T. Cunningham: Interactions between sertraline and tricyclic antidepressants (letter), *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 1129–1126.
162. Maley E., K.M. WoYniak: Interaction of a non-selective monoamine oxidase inhibitor, phenelzine, with inhibitors of 5-hydroxytryptamine, dopamine or noradrenaline re-uptake, *J. Psychiatry Res.*, 1984, 8, 173–189.
163. Markovitz P.J., S.J. Stagno, J.R. Calabrese: Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder, *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147, 798–800.
164. Massand P.S., V.S. Anand, J.F. Tanquary: Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: a case series, *Depression a. Anxiety*, 1998, 7, 89–91.
165. Mathew N.T., G.E. Tietjen, C. Lucker: Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy, *Cephalgia* (cyt. z Lane i Baldwin, 1997).
166. McCormick S., J. Olin, A.W. Brotman: Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients, *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51, 383–384.
167. McDougle C.J., W.K. Goodman, L.H. Price i wsp.: Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder, *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147, 652–654.
168. McGlohn S.E., J.M. Bostwick: Sertraline with methylphenidate in an ICU patient. *Psychosomatics.*, 1995, 36, 584–585.
169. Metz A. i wsp.: Combination of fluoxetine with pemoline in the treatment of major depressive disorder, *Int. J. Clin. Psychopharmacol*, 1991, 6, 93.
170. Metz A., R.J. Shader: Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 5, 191–194.
171. Miljkovic B.R., M. Pokrajac, I. Timotijevic, V. Vragic: The influence of lithium on fluvoxamine therapeutic efficacy and pharmacokinetics in depressed patients on combined fluvoxamine-lithium therapy. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12, 207–212.
172. Mills K.C.: Serotonin syndrome. *Am. Fam. Physician*, 1995, 52, 1475–1482.
173. Muly E.C., W. McDonald, D. Steffens, S. Book: Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium (letter). *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 1565.
174. Mundo E., E. Guglielmo, L. Bellodi: Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study, *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, 219–224.
175. Nelson J.C., C.M. Mazure, M.B. Bowers, P.L. Jatlow: A preliminary, open-study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, 303–307.
176. Nelson J.C.: Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations, *J.Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 65–68.
177. Nemeroff Ch.B.: Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression a. Anxiety*, 1996/97, 4, 169–181.
178. Nemeroff Ch.B., C.L. DeVane, B.G. Pollock: Newer antidepressants and the cytochrome P450 system, *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 311–320.
179. Neuvonen P.J., S. Pohjola-Sintonen, U. Tacke, E. Vuori: Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses (letter). *Lancet*, 1993, 342, 1419.
180. Nierenberg A.A., D. Dougherty, J.F. Rosenbaum: Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies, *J.Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 60–64.
181. Nierenberg A.A., J.O. Cole, L. Glass: Possible trazodone potentiation of fluoxetine. A case series. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 83–85.
182. Nierenberg A.A., L.A. Adler, E. Peselow, G. Zornberg, M. Rosenthal: Trazodone for antidepressant-associated insomnia., *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 1069–1072.
183. Nijhawan P.K., G. Katz, S. Winter: Psychiatric illness and serotonin syndrome: an emerging adverse drug effect leading to intensive care unit admission. *Crit. Care. Med.*, 1996, 24, 1086–1089.
184. Noveske F.G., K.R. Hahn, R.J. Flynn: Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium (letter). *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 1515.

185. O'Connor M., H. Silver: Adding risperidone to selective serotonin reuptake inhibitor improves chronic depression. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 18, 89–91.
186. Ohman R., O. Spigset: Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 263–264.
187. Olver J.S., G.D. Burrows: elevated plasma paroxetine concentrations in a patient treated with a combination of paroxetine and pindolol, *Int. J. Psychiatry in Clin. Practice*, 1998, 2, 225–227.
188. Ontiveros A., R. Fontaine, R. Elie: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1991, 83, 188–192.
189. Patel B., R. Tandon: Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment, *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 836.
190. Pearson H.J.: Interaction of fluoxetine with carbamazepine (letter), *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51, 126.
191. Perez V., I. Gilaberte, D. Faries, E. Alvarez, F. Artigas: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 1997, 349, 1594–1597.
192. Perucca E., G. Gatti, G. Cipolla, E. Spina, B. Barel, S. Soback, M. Gips, M. Bialer: Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994, 56, 471–476.
193. Perucca E. i wsp.: Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers, *Clin. Pharmacol., Ther.*, 1994, 56, 471.
194. Phillips K.A.: An open study: buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in body dysmorphic disorder. *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32, 175–180.
195. Physician Desk Reference, 1998, Medical Economics Company, Montral, 1998.
196. Pollock B.G., B.H. Mulsant, R. Nebes, M.A. Kitshner, A.E. Begley, S. Mazumdar, Ch.F. Reynolds III, Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine and nortriptyline, *Am. J. Psychiatry*, 1998, 155, 1110–1112.
197. Pollack M.H., J.F. Rosenbaum: Fluoxetine treatment of cocaine abuse in heroin addicts, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 31–33.
198. Pope H.G., S.L. McElhoy, R.A. Niyou: Possible synergism between fluoxetine and lithium in refracting depression., *Am. J. Psychiatry*, 1998, 145, 1292–1294.
199. Preskorn S.H., J.H. Beber, J.C. Faul, R.M.A. Hirschfeld: Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. *Am. J. Psychiat.*, 1990, 147, 532–533.
200. Preskorn S.H.: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 59, suppl., 14–34.
201. Preskorn S.H., J. Alderman, M. Chung, W. Harrison, M. Messig, S. Harris: Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine, *J. Clin., Psychopharmacol.*, 1994, 14, 90–98.
202. Preskorn S.H.: Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, suppl. 1, 3–6.
203. Preskorn S.H.: Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Professional Communications Inc., Caddo OK, 1996.
204. Preskorn S.H., B. Baker: Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy, *JAMA*, 1997, 277, 1682.
205. Preskorn S.H.: Clinical relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin. Pharmacokinet.*, 1997, 32, suppl. 1, 1–21.
206. Preskorn S.H.: Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes, *J. Psychopharmacol.*, 1998, 12, suppl. B., S89–S97.
207. Pużyński S.: Depresje, II wydanie, PZWL, Warszawa, 1988.
208. Pużyński S.: Leczenie skojarzone depresji i chorób afektywnych, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 1996, 5, Supl. 1(3), 85–92.
209. Pużyński S.: Miejsce selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT) w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresyjnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1999, 1, 76–107.

210. Reeves R.R., J.A. Bullen: Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone (letter), *Psychosomatics*, 1995, 36, 159–160.
211. Richelson E.: Pharmacokinetic interactions of antidepressants, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 10, 22–26.
212. Rosenbaum J.F.: Managing selective serotonin reuptake inhibitor-drug interactions in clinical practice, *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 29, suppl. 1, 53–59.
213. Rosenblatt J.E., N.C. Rosenblatt: Clinical online. *Curr. Affect. Disord.*, 1996, 15, 18.
214. Roth A. i wsp.: Delirium associated with the combination of a neuroleptic, an SSRI, and benztropine, *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 492.
215. Rotschild A.J., J.A. Samson, M.P. Bessette, J. Carter-Campbell: Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 338–342.
216. Rouillon F., Ph. Gorwood: The use of lithium to augment antidepressant medication, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 32–40.
217. Rudorfer M.V.: Pharmacokinetics of psychotropic drugs in special populations, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, suppl. 50–54.
218. Ruiz F.: Fluoxetine and the serotonin syndrome. *Ann. Emerg. Med.*, 1994, 24, 983–985.
219. Sacristan J.A., C. Iglesias, F. Arellano, J. Lequerica: Absence seizures induced by lithium: possible interaction of fluoxetine. *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 146–147.
220. Salama A.A., M. Shafey: A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate (letter). *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 278.
221. Saxena S., D. Wang, A. Bystrinsky, L.R. Baxter Jr.: Risperidone augmentation of SRI treatment of refractory obsessive-compulsive disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 303–306.
222. Schraml F., G. Benedetti, K. Hoyle, A. Clayton: Fluoxetine and nortriptyline combination therapy. *Am. J. Psychiat.*, 1989, 146, 1636–1637.
223. Series H.G.: Drug treatment of depression on medically ill patients, *J. Psychosom. Res.*, 1992, 36, 1–16.
224. Seth R., A.L. Jennings, J. Bindman i wsp.: Combination treatment with noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression., *Br. J. Psychiatry*, 1992, 161, 562–565.
225. Shah A.K., O. McCloskey: Case report: acute confusional state secondary to a combination of fluoxetine and lithium. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1992, 7, 687–688.
226. Shen W.W.: The metabolism of psychoactive drugs: a review of enzymatic biotransformation and inhibition, *Biol. Psychiatry*, 1997, 41, 814–826.
227. Silver H., M. Kushnir, A. Kaplan: Fluvoxamine augmentation in clozapine resistant schizophrenia: an open study, *Biol. Psychiatry*, 1996, 40, 671–674.
228. Skop B.P., J.A. Finkelstein, T.R. Maretti, M.R. Magoon, T.M. Brown: The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy. *Am. J. Emerg. Med.*, 1994, 12, 642–644.
229. Smith W.T., P.D. Londeborg, V. Glaudin, J.R. Painter: Short-term augmentation with clonazepam in the treatment of depression: a double blind study, *Am. J. Psychiatry*, 1998, 155, 1339–1345.
230. Smith W.T., P.D. Londeborg, V. Glaudin et al.: Clonazepam augmentation of fluoxetine in the treatment of outpatients with major depression a double blind, placebo-controlled, multicenter study (poster abstract), *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32, 519.
231. Sobanski T., M. Bagli, G. Laux, M.L. Rao: Serotonin syndrome after lithium add-on medication to paroxetine, *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30, 106–107.
232. Sovner R., J.M. Davis: A potential drug interaction between fluoxetine and valproic acid (letter), *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1991, 11, 389.
233. Spier S.A.: Use of bupropion with SRIs and venlafaxine, *Depression a. Anxiety*, 1998, 7, 73–75.
234. Spigset O., K. Hedenmalm, M.L. Dahl, B.E. Wiholm, R. Dahlqvist: Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of potential risk factors, including

- CYP 2D6 and CYP 2C19 polymorphisms, and treatment with CYP 2D6 inhibitors, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, 96, 379–384.
235. Spigset O., G. Adielsson: Combined serotonin syndrome and hyponatremia caused by a citalopram-buspirone interaction, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12, 61–63.
236. Spina E., A.M. Pollicino, A. Avenoso, G.M. Campo, E. Perucca, A.P. Caputi: Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects, *Ther. Drug. Monit.*, 1993, 15, 243–246.
237. Spino E., G.M. Campo, A. Avenoso, M.A. Pollicino, A.P. Caputi: Interaction between fluvoxamine and imipramine/desipramine in four patients. *Ther. Drug. Monit.*, 1992, 14, 194–196.
238. Spina E., M.A. Pollicino, A. Avenoso, G.M. Campo, A.P. Caputi: Fluvoxamine-induced alterations in plasma concentrations of imipramine and desipramine in depressed patients, *Int. J. Clin. Pharmacol., Res.*, 1993, 13, 167–171.
239. Sperber A.D.: Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy, *Drug. Saf.*, 1991, 6, 460–462.
240. Stein M.: Tardive dyskinesia in a patient taking haloperidol and fluoxetine, *Am. J., Psychiatry*, 1991, 148, 683.
241. Stein D.J., E. Hollander: Low-dose pimozide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania, *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 123–126.
242. Steiner W., R. Fontaine: Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: five case reports, *Biol. Psychiatry*, 1986, 21, 1067–1071.
243. Stellamans G.: A study to investigate the efficacy, adverse events, safety, and pharmacokinetic effects of co-administration of paroxetine and lithium, *Biol. Psychiatry*, 1991, 29, 354.
244. Sternbach H.: Danger of MAOI therapy after fluoxetine withdrawal (letter). *Lancet*, 1988, 2, 850–851.
245. Sternbach H.: The serotonin syndrome, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 705–713.
246. Sternbach H.: Fluoxetine-associated potentiation of calcium channel blockers (letter), *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1991, 11, 390.
247. Stockley J.H.: *Drug Interactions*, Third Editions, Blackwell Science, 1994.
248. Stoll A.L., S.S. Pillay, L. Diamond, S.B. Workum, J.O. Cole: Methylphenidate augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: A case series, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 72–76.
249. Stoll A.L., J.O. Cole, S.E. Lukas: A case of mania as a result of fluoxetine-marijuana interaction, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 280–281.
250. Suchowersky O., J.D. de Vries: Interaction of fluoxetine and selegiline, *Can. J. Psychiatry*, 1990, 35, 571–572.
251. Sussman N.: Anxiolytic antidepressant augmentation, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 42–50.
252. Sussman N., R.T. Joffe: Antidepressant augmentation: conclusions and recommendations, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 70–74.
253. Świecicki L.: Interakcje trójpierocieniowych leków przeciwdepresyjnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 2, 34–73.
254. Świecicki L.: Interakcje pochodnych kwasu walproinowego, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 2, 205–219.
255. Szabo C.P.: Fluoxetine and sumatriptan: Possibly a counterproductive combination (letter), *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, 37–38.
256. Szegedi A., H. Wetzel, M. Leal, S. Hartter, C. Hiemke: Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J. Clin. Psychiat.*, 1996, 57, 257–264.
257. Tanquary J. i wsp.: Paradoxical reaction to buspirone augmentation of fluoxetine, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 10, 377.
258. Taylor D.: Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. *Br. J. Psychiat.*, 1995, 167, 575–580.

259. Taylor D., Z. Ellison, L. Ementon Shaw, H. Wickham, R. Murray: Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels, *Internat., Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, 19–21.
260. Thase M.E., R.H. Howland, E. S. Friedman: Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview, *J. Clin., Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 5–14.
261. Thomson A.H. i wsp.: Interaction between fluvoxamine and theophylline, *Pharm. J.*, 1992, 249, 137.
262. Tiffon L., J.D. Coplan, L.A. Papp, J.M. Gorman: Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients. *J. Clin. Psychiat.*, 1994, 55, 66–69.
263. Tollefson G.D.: Selective serotonin reuptake inhibitors, w: A.F. Schatzberg, Ch.B. Nemeroff (red.): *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, American Psychiatric Press Inc., Washington D.C., 1995, str. 161–182.
264. Tome M.B., M.T. Isaac, R. Harte, C. Holland: Paroxetine and pindolol: a randomised trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12, 81–89.
265. Tondo L., P.Mannu, F. Silvetti, C.A. Altamura: Fluoxetine augmentation in bipolar disorder patients on maintenance lithium treatment, *Int. J. Psych. Clin. Practice*, 1997, 1, 203–206.
266. Touw D.J., H.B. Gernaat, J. van der Woude: Parkinsonism following addition of fluoxetine to the treatment with neuroleptics or carbamazepine. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1992, 136, 332–334.
267. Toyama S.C., R.P. Iacono: Is it safe to combine a selective serotonin reuptake inhibitor with selegiline? *Ann. Pharmacother.*, 1994, 28, 405–406.
268. Van Ameringen, C. Mancini, C. Wilson: Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J. Affect. Disorders*, 1996, 39, 115–121.
269. Van den Brekel A.M. i wsp.: Toxic effects of theophylline caused by fluvoxamine, *Cand. Med. Assoc. J.*, 1994, 151, 1289.
270. Van Harten: Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 24, 203.
271. Van Putten T., I. Shaffer: Delirium associated with bupropion, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 10, 234.
272. Vandel S., G. Bertschy, G. Allers: Fluvoxamine tricyclic antidepressant interaction. *Therapie*, 1990, 45, 21.
273. Vandel S., G. Bertschy, B. Bonin, S. Nezelof, T.H. Francois, B. Vandel, D. Sechter, P. Bizouard: Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition, *Pharmacopsychiatry*, 1992, 25, 202–207.
274. Vandel S., G. Bertschy, P. Baumann, S. Bouquet, B. Bonin, T. Francois, D. Sechter, P. Bizouard: Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol. Res.*, 1995, 31, 347–353.
275. Vanghan D.A.: Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants. *Am. J. Psychiat.*, 1989, 145, 1478.
276. von Moltke L.L., D.J. Greenblatt, J. Schmider, J.S. Harmatz, R.J. Shader: Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms. Implications for drug interactions in psychopharmacology, *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, 29, suppl. 1, 33–44.
277. Wagner W., B. Plekkenpol, T.E. Grag i wsp.: Review of fluvoxamine safety data-base, *Drugs*, 1992, 42 (suppl. 2), 48–54.
278. Walle T., M. Pirmohamed, C. Prondlove, D. Maxwell: Interaction of metoprolol and fluoxetine, *Lancet*, 1993, 341, 967–968.
279. Wallnofer A., T.W. Guentert, S.A. Eckernas, J. Dingemanse: Moclobemide and fluvoxamine coadministration: a prospective study in healthy volunteers to investigate the potential development of a „serotonin syndrome”, *Hum. Psychopharmacol.*, 1995, 10, 25–32.

280. Weilburg J.B., J.F. Rosenbaum, J. Biederman, G.S. Sachs, M.H. Pollack, K. Kelly: Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders, A preliminary report, *J. Clin. Psychiatry*, 1989, 50, 447-449.
281. Weilburg J., J. Rosenbaum, S. Meltzer-Brody, J. Shustari: Tricyclic augmentation of fluoxetine, *Ann. Clin. Psychiatry*, 1991, 3, 209-213.
282. Westermeyer J.: Fluoxetine-induced tricyclic toxicity, extent and duration, *J. Clin. Pharmacology*, 1991, 31, 388-392.
283. Wetzel H., J. Anghelescu, A. Szegedi, J. Wiesner, H. Weigmann, S. H(rtter, Ch. Hiemke: Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1998, 18, 2-9.
284. Wilner K.D. i wsp.: The effects of sertraline on the pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers, *Biol. Psychiatry*, 1991, 29, 354.
285. Woods D.J., D.M. Coutler, P. Pillans: Interaction of phenytoin and fluoxetine (letter), *NZ Med. J.*, 1994, 107, 19.
286. Woolfrey S. i wsp.: Fluoxetine-warfarin interaction, *Br. Med. J.*, 1993, 307, 241.
287. Zajecka J.M., J. Fawcett: Antidepressant combination and potentiation, *Psychiatr. Med.*, 1991, 9, 55-75.
288. Zajecka J.M., H. Jeffriess, J. Fawcett: The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis, *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 50, 447-449.
289. Zajecka J., K.A. Tracy, S. Mitchell: Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review, *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 291-297.
290. Zanardi R., F. Antigas, L. Francini, L. Sforzini, M. Gasperini, E. Smeraldi, J. Perez: How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17, 446-450.
291. Zubiata J.K., M.A. Demitrack: Possible bupropion precipitation of mania and mixed affective state, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1991, 11, 127.
292. Zussman B.D., C.C. Davie, S.E. Fowles, R. Kumar, U. Lang, M. Wargenau, H. Sourgens: Sertraline, like other SSRIs, is a significant inhibitor of desipramine metabolism in vivo, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 39, 550-551.

Tabela 12. Substraty, induktory oraz inhibitory izoenzymów CYP 1A2, CYP 2C oraz CYP 2C9/10/19 (za Bazire, 1999)

Substraty	Induktory	Inhibitory
CYP 1A2 Kofeina Klozapina (w dużym stopniu) Fluwoksamina (częściowo) Haloperidol (częściowo) Mirtazapina (częściowo) Olanzapina (częściowo) Ondansetron Propranolol? Takryna Tamoksyfen Teofilina TLPD – trzeciorzędowe (np. amitryptylina, klomipramina, imipramina) Werapamil Warfaryna Zotepina	Kapusta Kofeina Pokarmy pieczone na węglu drzewnym Palenie tytoniu Omeprazol Rifampicyna	Cymetydyna Cyprofloksacyna Erytromycyna Fluorochinolony (np. cyproflo i norfluoksacin) (silny) Fluwoksamina (potencjalny, pozostałe SI-5HT bardzo słabe) Sok grapefruitowy Mirtazapina (bardzo słaby) Moklobemid Nefazodon (bardzo słaby) Sertralina (słaby)
CYP 2C Amitryptylina Klomipramina Diazepam Imipramina Moklobemid Omeprazol NSAIDs (niektóre) Fenytoina Tolbutamid Warfaryna		Fluoksetyna Fluwoksamina Sertralina
CYP 2C9/10/19 Barbiturany (19) Bupropion (8/9) Citalopram (19) Diazepam (19) Fluoksetyna (9) Losartan (9) Mefenytoina (19) Moklobemid (19) NSAIDs (8/9) Omeprazol (19) Fenytoina (8/9) Propranolol (19) (częściowo) TLPD – trzeciorzędowe (amitryptylina, klomipramina, imipramina) (19)	Rifampicyna	Karbamazepina (9) Flukonazol Fluoksetyna? (9) (słaby?) Fluoksetyna (19) (średni) Fluwoksamina (9/19) Ketokonazol (słaby) Omeprazol Sertralina (9) (średni) Topiramet Wenlafaksyna (słaby)

Substraty: leki metabolizowane przez enzym.

Induktory: leki obniżające poziom substratu.

Inhibitory: leki zwiększające poziom substratu.

NSAIDs – niesterydowe leki przeciwzapalne.

Tabela 13. Substraty, induktory oraz inhibitory izoenzymu CYP 3A4 (za Bazire, 1999)

Substraty	Induktory	Inhibitory
Amiodaron	Barbiturany (wszystkie)	Acetazolamid
Leki p/histaminowe (np. astemizol)	Kortisol	Cymetydyna (średni)
Astemizol	Karbamazepin	Citalopram (słaby)
Benzodiazepiny (np. alprazolam, klonazepam, diazepam, midazolam, triazolam, lecz nie lorazepam)	Fenytoina	Clotrimazol
Blokery kanału wapniowego	Deksametazon	Danazol
Karbamazepina	Prednizon	Diltiazem (słaby)
Cisaprid	Rifampicyna	Flukonazol (silny)
Citalopram (główny)		Fluoksetyna (słaby)
Klozapina (częściowo)		Fluwoksamina (średni)
Kodeina		Sok grapefruitowy (słaby)
Kortisol		Indinawir (średni)
Cyklosporyna		Itrakonazol (silny)
Dapson		Ketokonazol (silny)
Deksametazon		Makrolidy (niektóre, np. erytromycyna) (silny)
Dekstrometorfan		Mirtazapina (b. słaby)
Diltiazem		Nefazodon (silny)
Disopyramid		Norfluoksetyna (średni)
Estradiol		Paroksetyna (słaby)
Etosuksymid		Ritonawir (średni)
Etinyloestradiol		Sertindol (słaby)
Fluoksetyna		Sertralina (średni)
Glyburide		Trazodon
Indinawir		TLPD (średni)
Itraconazol		Troleandomycyna (silny)
Ketoconazol		Wenlafaksyna (słaby)
Lidokaina (lignokaina)		Werapamil (słaby)
Loratadyna		
Lovastatyna		
Makrolidy (np. erytromycyna i klarytromycyna)		
Mirtazapina (częściowo)		
Nefazodon		
Nifedipina		
Omeprazol		
Progesteron		
Quetiapina		
Chinidyna		
Reboksetyna		
Ritonawir		
Saquinawir		
Sertindol (częściowo)		
Sertralina		
Steroidy (np. deksametazon)		
Tamoksyfen		
Terfenadyna		
Testosteron		
TLPD – trzeciorzędowe (np. imipramina, amitryptylina, klomipramina)		
Wenlafaksyna		
Werapamil		
Winblastyna		
Warfaryna		
Ziprasidon		
Zolpidem		
Zotepina		

Tabela 14. Substraty, induktory oraz inhibitory izoenzymu CYP2D6 (za Bazire, 1999)

Substraty	Induktory	Inhibitory
Amfetaminy		Chlorochinony
Leki antyarytmiczne, typ IC (encainid, flecainid i in.)		Chlorpromazyna
Beta-blokery (zwłaszcza lipofilne)		Cymetydyna
Chlorfenamina		Citalopram (bardzo słaby)
Chlorpromazyna		Dekstrometorfan
Citalopram (słaby)		Dekstropropoxyfen
Klozapina (częściowo)		Diltiazem (słaby)
Kodeina		Difenhydramina
Dezypramina (słaby)		Fenfluramina
Dekstrometorfan		Flecainid
Encainid		Fluoksetyna (silny)
Fenotiazyny		Flufenazyna
Flecainid		Fluwoksamina (bardzo słaby)
Fluoksetyna (częściowo)		Haloperidol
Flufenazyna		Metadon
Fluwoksamina (bardzo słaby)		Metoklopramid
Haloperidol		Metoprolol
m-CPP		Meksiletyna
Metoprolol		Mirtazapina (bardzo słaby)
Mirtazapina (słaby)		Moklobemid
Morfiny pochodne		Nefazodon (bardzo słaby)
Nefazodon		Nikardypina
Nikotyna (częściowo)		Norfluoksetyna (silny)
Olanzapina (częściowo)		Paroksetyna (silny, zależny od dawek)
Paroksetyna		Perfenazyna
Perfenazyna		Pindolol
Propranolol		Primaquin
Risperidon		Propafenon
Sertindol (częściowo)		Propranolol
Tiorydazyna		Chinidyna (silny)
Tramadol		Chinina
Trazodon		Sertralina (słaby, zależny od dawki średni ≥ 150 mg/d)
TLPD, drugorzędowe i trzecio- rzędowe (np. nortryptylina, imipramina, maprotylina, amitryptylina) (słaby), dezypramina (słaby), klomipramina (słaby)		Tiorydazyna
Wenlafaksyna (częściowo)		Timolol
		TLPD (wszystkie, silne)
		Trifluoperidol
		Wenlafaksyna (bardzo słaby)
		Yohimbina